

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine, rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg ta' rilpivirine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola fiha 180.3 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, griża, forma ta' kapsula, b'daqs ta' 15 mm x 7 mm, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda tal-pillola u "255" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Odefsey huwa indikat għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana-1 (HIV-1) f'adulti u adolexxenti (minn età ta' 12-il sena u aktar b'piż tal-gisem ta' mill-inqas 35 kg) mingħajr xi mutazzjoni magħrufa assoċjati ma' reżistenza għall-klassi ta' impedituri ta' transcriptase inversi mhux nukleosidi (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor), tenofovir jew emtricitabine u b'ammont virali $\leq 100,000$ HIV-1 kopja ta' RNA/mL (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni bl-HIV.

Pożoloġija

Pillola waħda li tittiehed darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża ta' Odefsey fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Odefsey mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Odefsey b'iktar minn 12-il siegħa, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien 4 sigħat minn meta jkun ħa Odefsey għandha tittiehed pillola oħra mal-ikel. Jekk pazjent jirremetti aktar minn 4 sigħat wara li jkun ħa Odefsey ma jehtieġx jieħu doża oħra ta' Odefsey sad-doża skedata tas-soltu li jmiss.

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Odefsey mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Odefsey mhu meħtieġ f'adulti jew adolexxenti (li jkollhom 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 35 kg) bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl) stmata ta' ≥ 30 mL/min. Odefsey għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'CrCl stmata li tonqos taħt 30 mL/min waqt it-ttrattament (ara sezzjoni 5.2)

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Odefsey f'adulti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15 -il mL/min) fuq emodijalisi kronika; madankollu, Odefsey, ġeneralment, għandu jiġi evitat iżda jista' jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti jekk il-benefiċċji potenzjali huma kkunsidrati akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Fil-ġranet tal-omodijalisi, Odefsey għandu jinghata wara li jitlesta t-ttrattament bl-omodijalisi.

Odefsey għandu jiġi evitat f'pazjenti b'CrCl stmata ta' ≥ 15 -il mL/min u < 30 mL/min, jew < 15 -il mL/min li mhumiex fuq emodijalisi kronika, peress li s-sigurtà ta' Odefsey ma ġietx stabbilita f'dawn il-popolazzjonijiet.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża fi tfal li għandhom inqas minn 18-il sena b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju.

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Odefsey mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B). Odefsey għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat. Odefsey ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C): għalhekk, Odefsey mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Odefsey fit-tfal ta' età inqas minn 12-il sena, jew li jiżnu < 35 kg, għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu orali.

Odefsey għandu jittiehed oralment, darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li l-pillola miksija b'rita ma tintmagħadx, ma titfarraxx u ma tinqasamx.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Odefsey ma għandux jinghata ma' prodotti mediċinali li jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (minhabba induzzjoni tal-enzimataċ-ċitokrom P450 [CYP]3A jew zieda fil-pH gastriku), li jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' Odefsey (ara sezzjoni 4.5), li jinkludu:

- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- rifabutin, rifampicin, rifapentine
- omeprazole, esomeprazole, dexlansoprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole
- dexamethasone (doži orali u parenterali), minbarra bħala kura b'doża waħda
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Falliment viroloġiku u żvilupp ta' rezistenza

Ma hemmx tagħrif biżżejjed li jiġġustifika l-użu f'pazjenti b'falliment NNRTI preċedenti. L-ittestjar għar-rezistenza u/jew id-data storika dwar ir-rezistenza għandhom jiġġwidaw l-użu ta' Odefsey (ara sezzjoni 5.1).

Fl-analiżi dwar l-effikaċja miġbura miż-żewġ studji kliniċi ta' Fazi 3 f'adulti (C209 [ECHO] u C215 [THRIVE]) tul 96 ġimgħa, pazjenti kkurati b'emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate + rilpivirine b'ammont virali fil-linja bażi > 100,000 HIV-1 kopja ta' RNA/mL kellhom riskju ogħla ta' falliment viroloġiku (17.6% b'rilpivirine *kontra* 7.6% b'efavirenz) mqabbla ma' pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ≤ 100,000 HIV-1 kopja ta' RNA/mL (5.9% b'rilpivirine *kontra* 2.4% b'efavirenz). Ir-rata ta' falliment viroloġiku f'pazjenti kkurati b'emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate + rilpivirine f'Ġimgħa 48 u Ġimgħa 96 kienet ta' 9.5% u 11.5% rispettivament, u 4.2% u 5.1% fil-fergħa tal-istudju b'emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate + efavirenz. Id-differenza fir-rata ta' fallimenti viroloġiċi godda mill-analiżi ta' Ġimgħa 48 sa Ġimgħa 96 bejn il-fergħat tal-istudju ta' rilpivirine u efavirenz ma kinitx statistikament sinifikanti. Pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' > 100,000 HIV-1 kopja ta' RNA/mL li kellhom falliment viroloġiku kellhom rata ogħla ta' rezistenza għall-kura għall-klassi NNRTI. Kien hemm għadd ikbar ta' pazjenti li kellhom falliment viroloġiku fuq rilpivirine li żviluppaw rezistenza assoċjata ma' lamivudine/emtricitabine minn dawk b'falliment viroloġiku fuq efavirenz (ara sezzjoni 5.1).

Sejbiet f'adolessenti (minn età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena) fl-Istudju C213 kienu jikkonformaw b'mod ġenerali ma din id-dejta għad-dettalji ara sezzjoni 5.1).

Huma biss l-adolessenti li jiġi kkunsidrati li x'aktarx għandhom aderenza tajba mat-terapija antiretrovirali li għandhom ikunu kkurati b'rilpivirine, għaliex l-aderenza subottimali tista' twassal għall-iżvilupp ta' rezistenza u t-telf ta' għażliet ta' kura fil-futur.

Kardjovaskulari

B'dożi supraterapewtiċi (75 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum), rilpivirine kien assoċjat ma' titwil tal-intervall QTc tal-elettrokardjogramma (ECG, *electrocardiogram*) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.9). Rilpivirine fid-doża rakkomandata ta' 25 mg darba kuljum mhuwiex assoċjat ma' effett klinikament sinifikanti fuq QTc. Odefsey għandu jintuża b'kawtela meta jinghata flimkien ma' prodotti mediċinali b'riskju magħruf ta' Torsade de Pointes.

Pazjenti koinfettati kemm bl-HIV kif ukoll bil-virus tal-epatite B jew Ċ

Pazjenti b'epatite kronika B jew Ċ u li huma kkurati b'terapija antiretrovirali huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet avversi epatiċi severi u potenzjalment fatali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Odefsey f'pazjenti koinfettati bl-HIV-1 u l-virus tal-epatite Ċ (HCV - *hepatitis C virus*) ma ġewx stabbiliti.

Tenofovir alafenamide huwa attiv kontra l-virus tal-epatite B (HBV - *hepatitis B virus*). It-twaqqif tat-trattament b'Odefsey f'pazjenti koinfettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' epatite severa u akuta li tmur għall-agħar. Pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV li jwaqqfu Odefsey għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'eżaminazzjonijiet kemm kliniċi u kemm tal-laboratorju almenu għal diversi xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Odefsey f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sottostanti sinifikanti ma ġewx stabbiliti.

Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied li tinkludi epatite attiva kronika, għandhom zieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART, combination antiretroviral therapy) u jeħtieġ li jiġu monitorjati skont il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-agħar f'pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati.

Parametri tal-piż u metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikulari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Disfunzjoni mitokondrija wara esponiment *in utero*

L-analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa livell varjabbli, li huwa l-aktar qawwi b'stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleosidi; dawn kienu jikkonċernaw l-aktar trattament b'korsijiet li jinkludu zidovudine. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li kienu rrapportati jinkludu disturbi ematoloġici (anemija, newtopenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejzimja). Dawn l-avvenimenti hafna drabi kienu transitorji. Xi disturbi newroloġici li dehru iktar tard ġew irrappurtati rarament (ipertonja, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk disturbi newroloġici bħal dawn jgħaddux maż-żmien jew humiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġi kkunsidrati għat-tfal kollha esposti *in utero* għal analogi tan-nukleos(t)idi, li jkollhom sejbiet klinikament severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikulari sejbiet newroloġici. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tal-Attivazzjoni mill-Ġdid Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali u tista' tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti jinkludu retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li seħħew fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti li jirċievu Odefsey jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV u, għalhekk, għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'mard konness mal-HIV.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn hafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indici oġhla tal-piż tal-ġisem), kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrozi partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju

avvanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu parir mediku jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

Nefrotossicità

Każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' indeboliment tal-kliewi, inklużi insuffiċjenza akuta tal-kliewi u tubulopatija prossimali tal-kliewi ġew irrappurtati bi prodotti li fihom tenofovir alafenamide. Riskju potenzjali ta' nefrotossicità li jirriżulta minn esponiment kroniku għal livelli baxxi ta' tenofovir minhabba d-dożagġ b'tenofovir alafenamide ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 5.3).

Huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliewi tiġi evalwata fil-pazjenti kollha qabel, jew meta tinbeda t-terapija b'Odefsey u li tkun immonitorjata wkoll waqt it-terapija fil-pazjenti kollha kif klinikament xieraq. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Odefsey f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliewi jew evidenza ta' tubulopatija renali prossimali.

Pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika

Odefsey ġeneralment għandu jiġi evitat iżda jista' jintuza b'kawtela f'adulti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika jekk il-benefiċċji potenzjali jkunu akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjoni 4.2). Fi studju ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF) f'adulti infettati b'HIV-1 b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika, l-effikaċja nżammet sa ġimgħa 48 iżda l-esponiment għal emtricitabine kien oġġla b'mod sinifikanti milli f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Għalkemm ma ġew identifikati l-ebda problemi godda ta' sigurtà, l-implikazzjonijiet ta' esponiment għal emtricitabine miżjud jibqgħu incerti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

Tqala

Esponimenti iktar baxxi ta' rilpivirine ġew osservati meta rilpivirine 25 mg darba kuljum ittieġed matul it-tqala. Fl-istudji ta' Fażi III (C209 u C215), esponiment iktar baxx għal rilpivirine, simili għal dak li deher matul it-tqala, kien ġie assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza viroloġika, għalhekk l-ammont virali għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.6, 5.1 u 5.2). B'mod alternattiv, jista' jitqies il-qlib għal kors antiretrovirali ieħor.

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn

Xi prodotti mediċinali m'għandhomx jingħataw flimkien ma' Odefsey (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Odefsey ma għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn (ara sezzjoni 4.5).

Odefsey ma għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn li fihom tenofovir alafenamide, lamivudine, tenofovir disoproxil jew adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Odefsey fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew għandhom problemi biex jassorbu l-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Odefsey huwa indikat għall-użu bħala kors komplut għall-kura ta' infezzjoni ta' HIV-1 u m'għandux jinghata flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn. Għalhekk, informazzjoni dwar interazzjonijiet bejn il-mediċini ma' prodotti antiretrovirali oħrajn mhijiex ipprovduta. Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Emtricitabine

Studji *in vitro* u studji kliniċi farmakokinetiċi dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra wrew li l-potenzjal għal interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolvu emtricitabine ma' prodotti mediċinali oħrajn hu baxx. L-għoti flimkien ta' emtricitabine ma' prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz ta' tnixxija tubulari attiva, jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' emtricitabine, u/jew tal-prodott mediċinali mogħti flimkien. Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' emtricitabine.

Rilpivirine

Rilpivirine hu primarjament metabolizzat minn CYP3A. Prodotti mediċinali li jinduċu jew jinibixxu CYP3A jistgħu jaffettwaw it-tneħħija ta' rilpivirine (ara sezzjoni 5.2). Rilpivirine jinibixxi P-glikoproteina (P-gp) *in vitro* (il-konċentrazzjoni inibitorja ta' 50% [IC₅₀] hija 9.2 µM). Fi studju kliniku, rilpivirine ma kellux effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' digoxin. Barra minn hekk, fi studju kliniku tal-interazzjoni bejn mediċina u oħra b'tenofovir alafenamide, li huwa aktar sensitiv għall-inibizzjoni ta' P-gp intestinali, rilpivirine ma kellux effett fuq l-esponiment ta' tenofovir alafenamide meta ngħataw flimkien, li jindika li rilpivirine mhuwiex impeditur ta' P-gp *in vivo*.

Rilpivirine huwa impeditur *in vitro* tat-trasportatur MATE-2K b'IC₅₀ ta' < 2.7 nM. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' din is-sejba mhux magħrufin fil-preżent.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide jiġi ttrasportat minn P-gp u proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein). Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-attività ta' P-gp u BCRP, jistgħu jwasslu għal tibdil fl-assorbiment ta' tenofovir alafenamide (ara Tabella 1). Il-prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' P-gp (eż., rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital) huma mistennija li jnaqqsu l-assorbiment ta' tenofovir alafenamide, li jirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jwassal għat-telf tal-effett terapewtiku ta' Odefsey u l-iżvilupp ta' rezistenza. L-għoti flimkien ta' Odefsey ma' prodotti mediċinali oħrajn li jinibixxu l-attività ta' P-gp u BCRP (eż., ketoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, ciclosporin) huwa mistenni li jżid l-assorbiment u l-konċentrazzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-plażma. Abbażi ta' tagħrif minn studju *in vitro*, l-għoti fl-istess waqt ta' tenofovir alafenamide u impedituri ta' xanthine oxidase (eż. febuxostat) mhux mistenni li jżid l-esponiment sistemiku għal tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamide mhuwiex impeditur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir alafenamide mhuwiex impeditur jew induttur ta' CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamide hu substrat ta' anjoniċi organiċi li jittrasportaw polypeptide (OATP, organic anion transporting polypeptide) 1B1 u OATP1B3 *in vitro*. Id-distribuzzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-ġisem tista' tiġi affettwata mill-attività ta' OATP1B1 u OATP1B3.

L-użu fl-istess hin hu kontraindikati

L-għoti flimkien ta' Odefsey u prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A kien osservat li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine li jista' jwassal potenzjalment għal telf ta' rispons viroloġiku għal Odefsey (ara sezzjoni 4.3) u possibilmint rezistenza għal rilpivirine u għall-klassi NNRTI.

L-ġhoti flimkien ta' Odefsey u impedituri tal-pompi tal-protoni kien osservat li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (minhabba żieda fil-pH gastriku) li jista' jwassal potenzjalment għal telf ta' rispons viroloġiku għal Odefsey (ara sezzjoni 4.3) u possibbilment reżistenza għal rilpivirine u għall-klassi NNRTI.

L-użu fl-istess hin fejn hija rakkomandata l-kawtela

Impedituri tal-enzimi CYP

L-ġhoti flimkien ta' Odefsey ma' prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività tal-enzimi CYP3A kien osservat li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine.

Prodotti mediċinali li jtaflu l-QT

Odefsey għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' prodott mediċinali b'riskju magħruf ta' Torsade de Pointes (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet oħra

Tenofovir alafenamide mhuwiex impeditur ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 uman *in vitro*. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir alafenamide humiex impedituri ta' enzimi oħrajn ta' UGT. Emtricitabine ma inibixxiex ir-reazzjoni tal-glukuronidazzjoni ta' substrat mhux speċifiku ta' UGT *in vitro*.

Interazzjonijiet bejn Odefsey u l-komponent(i) individwali tiegħu u prodotti mediċinali li jingħataw flimkien huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taħt (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”).

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn Odefsey u l-komponent(i) individwali tiegħu u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' Odefsey
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Antifungali		
Ketoconazole (400 mg darba kuljum)/Rilpivirine ¹	<p>Ketoconazole: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30% Inibizzjoni ta' CYP3A.</p> <p><i>Mistenni:</i> Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Inibizzjoni ta' P-gp</p> <p>L-interazzjoni ma' tenofovir alafenamide ma gietx studjata. L-ġhoti flimkien ta' ketoconazole hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma (inibizzjoni ta' P-gp).</p>	L-ġhoti flimkien mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Odefsey
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	L-interazzjoni ma għietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Odefsey. L-għoti flimkien ta' dawn l-aġenti antifungali hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (inibizzjoni ta' CYP3A) u tenofovir alafenamide (inibizzjoni ta' P-gp).	L-għoti flimkien mhux rakkomandat.
Antimikobatterjali		
Rifampicin/Rilpivirine	<p>Rifampicin: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>25-desacetyl-rifampicin: AUC: ↓ 9% C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% Induzzjoni ta' CYP3A</p> <p><i>Mistenni:</i> Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Induzzjoni ta' P-gp</p> <p>L-interazzjoni ma' tenofovir alafenamide ma għietx studjata. L-għoti flimkien huwa probabbli li jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' tenofovir alafenamide (induzzjoni ta' P-gp).</p>	L-għoti flimkien huwa kontraindikati.
Rifapentine	L-interazzjoni ma għietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Odefsey. L-għoti flimkien huwa probabbli li jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (induzzjoni ta' CYP3A) u tenofovir alafenamide (induzzjoni ta' P-gp).	L-għoti flimkien huwa kontraindikati.
Rifabutin (300 mg darba kuljum)/ Rilpivirine ¹	<p>Rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48%</p>	L-għoti flimkien huwa kontraindikati.
Rifabutin (300 mg darba kuljum)/ Rilpivirine	Rilpivirine: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48%	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Odefsey
	<p>C_{max}: ↓ 31% Inibizzjoni ta' CYP3A</p> <p><i>Mistenni:</i> Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Induzzjoni ta' P-gp</p> <p>L-interazzjoni ma' tenofovir alafenamide ma gietx studjata. L-għoti flimkien huwa probabbli li jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' tenofovir alafenamide (induzzjoni ta' P-gp).</p>	
Antibijotiċi makrolidi		
Clarithromycin Erythromycin	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Odefsey. L-għoti flimkien ta' Odefsey ma' dawn l-antibijotiċi makrolidi jista' jikkawża żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (inibizzjoni ta' CYP3A) u tenofovir alafenamide (inibizzjoni ta' P-gp).	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Aġenti antivirali		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg darba kuljum)/ Rilpivirine	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4%</p> <p>Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8%</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg darba kuljum)/ Tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3%	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Odefsey
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg darba kuljum)/ Rilpivirine ²	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg darba kuljum) ³ / Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide (200 mg/25 mg/25 mg darba kuljum)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 52% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 32%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
Sofosbuvir (400 mg darba kuljum)/Rilpivirine (25 mg darba kuljum)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21%</p> <p>Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Odefsey
	Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJIET		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Odefsey. L-għoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (induzzjoni ta' CYP3A) u tenofovir alafenamide (induzzjoni ta' P-gp).	L-għoti flimkien huwa kontraindikati.
GLUKOKORTIKOJDI		
Dexamethasone (sistematiku, hliet għall-użu b' doża waħda)	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Odefsey. Tnaqqis sinifikanti li jiddependi fuq id-doża fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine huwa mistenni (induzzjoni ta' CYP3A).	L-għoti flimkien huwa kontraindikati.
IMPEDITURI TAL-POMPI TAL-PROTONI		
Omeprazole (20 mg darba kuljum)/Rilpivirine ¹	Omeprazole: AUC: ↓ 14% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14% Rilpivirine: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% Tnaqqis fl-assorbiment, zieda fil-pH gastriku	L-għoti flimkien huwa kontraindikati.
Lansoprazole Rabeprazole Pantoprazole Esomeprazole Dexlansoprazole	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Odefsey. Tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine huwa mistenni (tnaqqis fl-assorbiment, zieda fil-pH gastriku).	L-għoti flimkien huwa kontraindikati.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' Odefsey
PRODOTTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEJ		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Odefsey. L-ġhoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (induzzjoni ta' CYP3A) u tenofovir alafenamide (induzzjoni ta' P-gp).	L-ġhoti flimkien huwa kontraindikati.
ANTAGONISTI TAR-RICETTURI TA' H₂		
<p>Famotidine (40 mg doża waħda meħuda 12-il siegħa qabel rilpivirine)/Rilpivirine¹</p> <p>Famotidine (40 mg doża waħda meħuda sagħtejn qabel rilpivirine)/Rilpivirine¹</p> <p>Famotidine (40 mg doża waħda meħuda 4 sigħat wara rilpivirine)/Rilpivirine¹</p>	<p>Rilpivirine: AUC: ↓ 9% C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↓ 76% C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 85% Tnaqqis fl-assorbiment, żieda fil-pH gastriku</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↑ 13% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 21%</p>	<p>Għandhom jintużaw biss l-antagonisti ta' riċetturi ta' H₂ li jistgħu jingħataw bħala doża waħda kuljum.</p> <p>Għandha tintuża skeda tad-dożagġ stretta fejn jittieħdu antagonisti ta' riċetturi ta' H₂ mill-inqas 12-il siegħa qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Odefsey.</p>
Cimetidine Nizatidine Ranitidine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Odefsey. L-ġhoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (tnaqqis fl-assorbiment, żieda fil-pH gastriku).	
ANTAĊIDI		
Antaċidi (eż., aluminium jew magnesium hydroxide, calcium carbonate)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Odefsey. L-ġhoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (tnaqqis fl-assorbiment, żieda fil-pH gastriku).	L-antaċidi għandhom jingħataw biss jew mill-inqas sagħtejn qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Odefsey.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Odefsey
KONTRACETTIVI ORALI		
Ethinylestradiol (0.035 mg darba kuljum)/Rilpivirine Norethindrone (1 mg darba kuljum)/Rilpivirine	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17% Norethindrone: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *fuq il-bażi ta' kontrolli storiċi	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
Norgestimate (0.180/0.215/0.250 mg darba kuljum)/Ethinylestradiol (0.025 mg darba kuljum)/Emtricitabine/tenofovir alafenamide (200/25 mg darba kuljum)	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
Methadone (60-100 mg darba kuljum, doża individwalizzata)/Rilpivirine	R(-) methadone: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% S(+) methadone: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 13% Rilpivirine: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *fuq il-bażi ta' kontrolli storiċi	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ. Il-monitoraġġ kliniku huwa rakkomandat għaliex it-terapija ta' manteniment bil-methadone jista' jkun li trid tiġi aġġustata f'ċertu pazjenti.
ANALĠESIĊI		
Paracetamol (500 mg doża waħda)/Rilpivirine ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Odefsey
<i>MEDIĊINI ANTIARRITIMIĊI</i>		
Digoxin/Rilpivirine	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
<i>MEDIĊINI KONTRA T-TAGĦQID TAD-DEMM</i>		
Dabigatran etexilate	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Odefsey. Riskju ta' żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran ma jistax jiġi eskluż (inibizzjoni ta' P-gp intestinali).	L-għoti flimkien għandu jintuża b' kawtela.
<i>IMMUNOSOPPRESSANTI</i>		
Ciclosporin	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Odefsey. L-għoti flimkien ta' ciclosporin hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (inibizzjoni ta' CYP3A) u tenofovir alafenamide (inibizzjoni ta' P-gp).	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
<i>ANTIDIJABETIĊI</i>		
Metformin (850 mg doża waħda)/ Rilpivirine	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
<i>IMPEDITURI TA' HMG-COA REDUCTASE</i>		
Atorvastatin (40 mg doża waħda kuljum)/Rilpivirine ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
<i>IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE TA' TIP 5 (PDE-5)</i>		
Sildenafil (50 mg doża waħda)/ Rilpivirine ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
Vardenafil Tadalafil	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Odefsey. Dawn huma prodotti mediċinali fi hdan il-klassi fejn interazzjonijiet simili setgħu jitbassru.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Odefsey
MEDIĊINI IPNOTIĊI/SEDATTIVI		
Midazolam (2.5 mg, il jingħata mill-ħalq, doża waħda)/Tenofovir alafenamide	Midazolam: AUC: ↑ 12% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 2%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
Midazolam (1 mg, li jingħata ġol-vini, doża waħda)/ Tenofovir alafenamide	Midazolam: AUC: ↑ 8% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 1%	

N/A = mhux applikabbli

- 1 Dan l-istudju ta' interazzjoni twettaq b' doża oġhla mid-doża rakkomandata għal rilpivirine hydrochloride u evalwa l-effett massimu fuq il-prodott mediċinali mogħti miegħu. Id-dożaġġ rakkomandat huwa applikabbli għad-doża rakkomandata ta' rilpivirine ta' 25 mg darba kuljum.
- 2 Studju mwettaq b' pillola kombinata ta' doża fissa ta' emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate.
- 3 Studju mwettaq b' voxilaprevir 100 mg addizzjonali biex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f' pazjenti infettati bl-HCV.

Studji li saru bi prodotti mediċinali oħra

Fuq il-bażi ta' studji ta' interazzjoni bejn medicina u oħra bil-komponenti ta' Odefsey, mhuma mistennija l-ebda interazzjonijiet klinikament sinifikanti meta Odefsey jkun ikkombinat mal-prodotti mediċinali li ġejjin: buprenorphine, naloxone u norbuprenorphine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

L-użu ta' Odefsey għandu jiġi akkompanjat mill-użu ta' kontraċettiv effettiv.

Tqala

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb ta' Odefsey jew il-komponenti tiegħu f' nisa tqal.

Hemm dejta limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' tenofovir alafenamide fin-nisa tqal. Ammont moderat ta' *data* dwar l-użu waqt it-tqala (bejn 300 sa 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemmx l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' rilpivirine (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2). Esponimenti iktar baxxi ta' rilpivirine ġew osservati matul it-tqala; għalhekk l-ammont virali għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (aktar minn 1,000 riżultat espost ta' tqala) juri li m'hemmx l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' emtricitabine.

Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3) bil-komponenti ta' Odefsey.

Odefsey għandu jintuża matul it-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Emtricitabine huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Mhux magħruf jekk rilpivirine jew tenofovir alafenamide jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Fi studji fuq l-annimali ntwera li tenofovir jiġi eliminat fil-ħalib. Rilpivirine huwa eliminat fil-ħalib tal-firien.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti tal-komponenti kollha ta' Odefsey fit-trabi ta' twelid/trabi.

Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi fi trabi mreddgħa, in-nisa għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jreddgħux jekk qed jirċievu Odefsey.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

L-ebda dejta dwar l-effett ta' Odefsey fuq il-fertilità tal-bniedem ma hija disponibbli. Studji f'animali ma jindikawx effetti li jagħmlu ħsara ta' emtricitabine, rilpivirine hydrochloride jew tenofovir alafenamide fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Odefsey jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-għeja, l-isturdament u n-nghas kienu rrapportati waqt it-trattament bil-komponenti ta' Odefsey (ara sezzjoni 4.8). Dan għandu jiġi kkunsidrat meta tiġi evalwata l-hila ta' pazjent li jsuq jew iħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti fi studji kliniċi ta' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat li kienu qed jirċievu emtricitabine + tenofovir alafenamide ma elvitegravir + cobicistat kienu t-tqalligh (11%), dijarea (7%) u wġiġh ta' ras (6%). L-aktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti fi studji kliniċi ta' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat li kienu qed jirċievu rilpivirine hydrochloride flimkien ma' emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate kienu tqalligh (9%), sturdament (8%), ħolm mhux normali (8%), uġiġh ta' ras (6%), dijarea (5%) u insomnja (5%).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà mill-istudji kollha ta' Fazi 2 u 3, li fihom il-pazjenti rċievew emtricitabine + tenofovir alafenamide mogħti ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa, dejta miġbura minn pazjenti li rċievew rilpivirine 25 mg darba kuljum flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra fl-istudji kontrollati TMC278-C209 u TMC278-C215, pazjenti li rċievew Odefsey fl-istudji GS-US-366-1216 u GS-US-366-1160, u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Ir-reazzjonijiet avversi f'Tabella 2 huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-ogħla frekwenza osservata. Il-frekwenzi huma deskritti kif ġej bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) jew mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

Tabella 2: Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
Komuni:	tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod ¹ , tnaqqis fl-emoglobina ¹ , tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits ¹
Mhux komuni:	anemija ²
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
Mhux komuni:	sindromu tal-attivazzjoni mill-ġdid immuni ¹
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	
Komuni ħafna:	żieda fil-kolesterol totali (fi stat sajjem) ¹ , żieda fil-kolesterol LDL (fi stat sajjem) ¹
Komuni:	tnaqqis fl-aptit ¹ , żieda fit-trigliceridi (fi stat sajjem) ¹

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni hafna:	insomnja ¹
Komuni:	depressjoni ¹ , ħolm anormali ^{1,3} , disturbi fl-irqad ¹ , burdata depressa ¹
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni hafna:	uġiġħ ta' ras ^{1,3} , sturdament ^{1,3}
Komuni:	ngħas ¹
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
Komuni hafna:	tqalligh ^{1,3} , zieda fl-amylase pankreatiċi ¹
Komuni:	uġiġħ addominali ^{1,3} , rimettar ^{1,3} , zieda fil-lipase ¹ , skumdità addominali ¹ , ħalq niexef ¹ , gass fl-istonku ³ , dijarea ³
Mhux komuni:	dispepsja ³
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Komuni hafna:	zieda fit-transaminases (AST u/jew ALT) ¹
Komuni:	zieda fil-bilirubina ¹
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
Komuni:	raxx ^{1,3}
Mhux komuni:	reazzjonijiet severi tal-ġilda b' sintomi sistematiċi ⁴ , angjoedema ^{5,6} , ħakk ³ , urtikarja ⁶
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Mhux komuni:	artralġja ³
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni:	għeja ^{1,3}

1 Reazzjonijiet avversi identifikati minn studji kliniċi b' rilpivirine.

2 Din ir-reazzjoni avversa ma ġiet osservata fl-istudji kliniċi ta' Fazi 3 għal emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat jew fl-istudji kliniċi ta' Fazi 3 b' Odefsey, iżda ġiet identifikata minn studji kliniċi jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal emtricitabine meta użat ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.

3 Reazzjonijiet avversi identifikati minn studji kliniċi ta' prodotti li fihom emtricitabine + tenofovir alafenamide.

4 Reazzjoni avversa identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate.

5 Reazzjoni avversa identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom emtricitabine.

6 Reazzjoni avversa identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom tenofovir alafenamide.

Anormalitajiet fil-laboratorju

Tibdil fil-kreatinina fis-serum għal korsijiet li jinkludu rilpivirine

Id-dejta miġbura flimkien mill-istudji ta' Fazi 3 TMC278-C209 u TMC278-C215 ta' pazjenti li ma kinux ingħataw trattament qabel, turi wkoll li l-kreatinina fis-serum żdiedet u r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR, glomerular filtration rate) stmata naqset fuq 96 ġimgha tat-trattament b' rilpivirine. Il-maġġoranza ta' din iż-żieda fil-kreatinina u t-tnaqqis fl-eGFR sehew fl-ewwel erba' ġimghat ta' trattament. Matul 96 ġimgha ta' trattament b' rilpivirine kienu osservati bidliet medji ta' 0.1 mg/dL (firxa: -0.3 mg/dL sa 0.6 mg/dL) għall-kreatinina u -13.3 mL/min/1.73 m² (firxa: -63.7 mL/min/1.73 m² sa 40.1 mL/min/1.73 m²) għall-eGFR. F'pazjenti li daħlu fl-istudji b' indeboliment renali ħafif jew moderat, kienet osservata zieda fil-kreatinina fis-serum li kienet simili għal dik f'pazjenti b' funzjoni normali renali. Dawn iż-żidiet ma jirriflettux bidla fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR, glomerular filtration rate) attwali.

Tibdil fit-testijiet tal-lipidi fil-laboratorju

Fi studji f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat li rċiew emtricitabine + tenofovir alafenamide (FTC + TAF) jew emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate (FTC + TDF), fejn it-tnejn ingħataw ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa, zidiet mil-linja bażi ġew osservati fiż-żewġ gruppi ta' trattament għall-parametri tal-lipidi fl-istat sajjem tal-kolesterol totali, kolesterol ta' lipoproteina diretta ta' densità baxxa (LDL) u lipoproteina ta' densità għolja (HDL), u trigliceridi f' Ġimgha 144. Il-medjan taż-żieda mil-linja bażi għal daww il-parametri kien akbar fil-grupp li rċieva FTC + TAF meta mqabbel mal-grupp li rċieva FTC + TDF (p < 0.001 għad-differenza bejn il-gruppi tat-trattament għall-kolesterol totali fl-istat sajjem, kolesterol ta' LDL dirett u HDL, u trigliceridi). Il-medjan tal-bidla (Q1, Q3) mil-linja bażi fil-kolesterol totali mal-proporzjon ta' kolesterol ta' HDL f' Ġimgha 144 kien ta' 0.2 (-0.3, 0.7) f'pazjenti li rċiew FTC + TAF u ta' 0.1 (-0.4, 0.6) f'pazjenti li ngħataw FTC + TDF (p = 0.006 għad-differenza bejn il-gruppi tat-trattament).

Qlib minn kors ibbażat fuq TDF għal Odefsey jista' jwassal għal żidiet żgħar fil-parametri tal-lipidi. Fi studju ta' pazjenti b'soppressjoni virali li qalbu minn FTC/RPV/TDF għal Odefsey (Studju GS-US-366-1216), ġew osservati żidiet mil-linja bażi fil-valuri fi stat sajjem ta' kolesterol totali, kolesterol LDL dirett, kolesterol HDL, u trigliċeridi fil-fergħa b'Odefsey; u ma ġie osservat l-ebda tibdil klinikament rilevanti mil-linja bażi fil-valuri medjana fi stat sajjem għall-proporzjon tal-kolesterol totali ma' kolesterol HDL fl-ebda fergħa ta' trattament f'Ġimgħa 96. Fi studju ta' pazjenti b'soppressjoni virali li qalbu minn EFV/FTC/TDF għal Odefsey (Studju GS-US-366-1160), ġie osservat tnaqqis mil-linja bażi fil-valuri fi stat sajjem ta' kolesterol totali u kolesterol HDL fil-fergħa b'Odefsey; u ma ġie osservat l-ebda tibdil klinikament rilevanti mil-linja bażi fil-valuri medjana fi stat sajjem għall-proporzjon tal-kolesterol totali ma' kolesterol HDL, kolesterol LDL dirett jew trigliċeridi fl-ebda fergħa ta' trattament f'Ġimgħa 96.

Kortisol

Fl-istudji miġbura flimkien ta' Fażi 3 TMC278-C209 u TMC278-C215 ta' pazjenti li ma nġhatawx trattament qabel, f'Ġimgħa 96, kien hemm tibdil medju globali mil-linja bażi fil-kortisol bażali ta' -19.1 (-30.85; -7.37) nmol/L fil-fergħa tal-istudju b'rilpivirine u ta' -0.6 (-13.29; 12.17) nmol/L fil-fergħa tal-istudju b'efavirenz. F'Ġimgħa 96, it-tibdil medju mil-linja bażi fil-livelli ta' kortisol stimolati bl-ACTH kien aktar baxx fil-fergħa tal-istudju b'rilpivirine ($+18.4 \pm 8.36$ nmol/L) milli fil-fergħa b'efavirenz ($+54.1 \pm 7.24$ nmol/L). Il-valuri medji għall-fergħa b'rilpivirine kemm għall-kortisol bażali kif ukoll għal dak stimulat bl-ACTH f'Ġimgħa 96, kienu fil-medda normali. Dan it-tibdil fil-parametri tas-sigurtà adrenali ma kellu l-ebda rilevanza klinika. Ma kien hemm l-ebda sinjal jew sintomu kliniku li jissuġġerixxi disfunzjoni adrenali jew gonadali fl-adulti.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu tal-Attivazzjoni mill-Ġdid Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet tal-ġilda severi

Reazzjonijiet tal-ġilda severi b'sintomi sistematiċi kienu rrappurtati matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' emtricitabine/ rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate, u kienu jinkludu raxx akkumpanjat minn deni, infafet, konguntivite, angjoedema, riżultati għoljin fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, u/jew eosinofilja.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide ġiet evalwata sa 48 ġimgħa fi studju kliniku open-label (GS-US-292-0106) f'50 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1, li qatt ma nġhataw trattament fil-passat, u li kellhom minn 12 sa < 18-il sena. Dawn irċivew emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. F'dan l-istudju, il-profil tas-sigurtà f'pazjenti adolexxenti kien simili għal dak fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' rilpivirine hija bbażata fuq id-dejta minn Ġimgħa 48 minn studju wiehed b'fergħa waħda open-label (TMC278-C213) f'36 pazjent pedjatriku li kellhom minn 12 sa < 18-il sena u jiżnu mill-inqas 32 kg. L-ebda pazjent ma waqqaf rilpivirine minhabba reazzjonijiet avversi. L-ebda reazzjonijiet avversi godda ma kienu identifikati meta mqabbla ma' dawk osservati fl-adulti. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' Grad 1 jew 2. Ir-reazzjonijiet avversi (ta' kull grad) l-aktar frekwenti kienu wġiġh ta' ras, depressjoni, nġhas u tqalligh. L-ebda anormalitajiet fil-laboratorju ta' Grad 3-4 għal AST/ALT jew reazzjonijiet avversi ta' Grad 3-4 ta' żieda fit-transaminase ma kienu rrapportati (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Pazjenti b'indeboliment renali

Is-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide ġiet evalwata sa 144 ġimgħa fi studju kliniku open-label (GS-US-292-0112) li fih 248 pazjent infettati bl-HIV-1 li jew qatt ma nġhataw trattament fil-passat (n = 6) jew li kienu b'soppressjoni virali (n = 242), b'indeboliment renali minn ħafif sa moderat (rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata bil-metodu Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}]: 30-69 mL/min), irċiew emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment renali minn ħafif sa moderat kien simili għal dak f'pazjenti b'funzjoni normali renali (ara sezzjoni 5.1).

Is-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide kienet evalwata sa 48 ġimgħa fi studju kliniku (GS-US-292-1825) *open label*, bi grupp wiehed li fih 55 pazjent infettati bl-HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku u b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (eGFR_{CG} < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika rċiew emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa. Ma ġewx identifikati problemi godda ta' sigurtà f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika li kienu qed jirċiewu emtricitabine + tenofovir alafenamide, mogħtija ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti koinfettati bl-HIV u bl-HBV

Is-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide [E/C/F/TAF]) ġiet evalwata fi 72 pazjent koinfettati bl-HIV/HBV li kienu qed jirċiewu trattament għall-HIV fi studju kliniku open-label (GS-US-292-1249), sa tul Ġimgħa 48, fejn il-pazjenti nqalbu minn kors antiretrovirali ieħor (li kien jinkludi TDF f'69 minn 72 pazjent) għal E/C/F/TAF. Ibbażat fuq din id-data limitata, il-profil tas-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa, f'pazjenti b'koinfezzjoni bl-HIV/HBV, kien simili għal dak f'pazjenti b'monoinfezzjoni bl-HIV-1.

F'pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite B jew Ċ li nġhataw rilpivirine, l-inkidenza taż-żieda fl-enzimi epatici kienet oġhla milli f'pazjenti li nġhataw rilpivirine li ma kinux koinfettati. L-esponiment farmakokinetiku ta' rilpivirine f'pazjenti koinfettati kien komparabbli ma' dak f'pazjenti mingħajr koinfezzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Jekk iseħħ każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8), u jingħata trattament ta' appoġġ normali kif meħtieġ, inkluż osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent u monitoraġġ tas-sinjali vitali u ECG (intervall QT).

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'Odefsey. Sa 30% tad-doża ta' emtricitabine tista' titneħħa bl-emodijalizi. Tenofovir jitneħħa b'mod effiċjenti bl-emodijalizi b'koeffiċjent ta' tneħħija ta' madwar 54%. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijaliżi peritoneali. Minhabba li rilpivirine huma marbut ha'fna mal-proteini, huwa improbabbli li d-dijaliżi tirriżulta fi tneħħija sinifikanti tas-sustanza attiva. Immaniġġjar addizzjonali għandu jsir skont kif ikun indikat b'mod kliniku jew skont kif rakkomandat miċ-ċentru nazzjonali kontra l-avvalenament, fejn dan ikun disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1. Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet, Kodiċi ATC: J05AR19

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Emtricitabine huwa impeditur ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor) u analogu ta' 2'-deoxycytidine. Emtricitabine jiġi fosforilat permezz ta' enzimi ċellulari biex jiffurma emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate jimpedixxi b'mod kompetittiv ir-reverse transcriptase (RT) tal-HIV-1, li jirriżulta f'terminazzjoni tal-katina tad-deoxyribonucleic acid (DNA). Emtricitabine għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

Rilpivirine huwa NNRTI tad-diarylpyrimidine tal-HIV-1. L-attività ta' rilpivirine hija medjata permezz ta' inibizzjoni mhux kompetittiva ta' HIV-1 RT. Rilpivirine ma jimpedixxi il-polymerases α u β tad-DNA ċellulari u l-polymerase γ tad-DNA mitondrijali tal-bniedem.

Tenofovir alafenamide hu impeditur ta' nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI) u prodrug ta' tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Minhabba ż-żieda tal-istabbiltà fil-plażma u l-attivazzjoni intraċellulari permezz ta' idrolisi minn cathepsin A, tenofovir alafenamide hu aktar effiċjenti minn tenofovir disoproxil fumarate fl-ammont ta' tenofovir fiċ-ċelluli mononukleari fid-demmi periferali (PBMCs, peripheral blood mononuclear cells) (li jinkludu limfoċiti u ċelluli HIV oħrajn) u fil-makrofaġi. Tenofovir intraċellulari jiġi fosforilat sussegwentement għall-metabolit attiv tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate jimpedixxi l-HIV RT, li jirriżulta f'terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

Attività antivirali *in vitro*

Il-kombinazzjonijiet ta' emtricitabine, rilpivirine, u tenofovir alafenamide ma kinux antagonistiċi u wrew effetti sinerġistiċi ma' xulxin f'assaġġi tal-attività antivirali kombinati ta' kulturi ta' ċelluli.

L-attività antivirali ta' emtricitabine kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 giet evalwata f'razez ta' ċelluli limfoblastojde, ir-razza ta' ċelluli MAGI CCR5, u PBMCs. Il-figuri tal-50% konċentrazzjoni effettiva (EC_{50}) għal emtricitabine kienu fil-medda ta' 0.0013 sa 0.64 μ M. Emtricitabine wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra s-sottotipi ta' HIV-1 A, B, Ċ, D, E, F, u G (il-figuri ta' EC_{50} kienu jvarjaw minn 0.007 sa 0.075 μ M) u ntweriet attività kontra HIV-2 (il-figuri ta' EC_{50} kienu jvarjaw minn 0.007 sa 1.5 μ M).

L-attività ta' rilpivirine kontra razez fil-laboratorju ta' HIV-1 tat-tip selvaġġ f'razza ta' ċelluli T infettata b'mod akut b'valur medjan ta' EC_{50} għal HIV-1/IIIB ta' 0.73 nM (0.27 ng/mL). Rilpivirine wera wkoll attività antivirali kontra firxa wiesgħa ta' iżolati primarji tal-grupp tal-HIV-1 M (sottotip A, B, C, D, F, G, H) b'valuri EC_{50} li jvarjaw minn 0.07 sa 1.01 nM (0.03 sa 0.37 ng/mL), iżolati primarji tal-grupp O b'valuri EC_{50} li jvarjaw minn 2.88 sa 8.45 nM (1.06 sa 3.10 ng/mL), u wera attività *in vitro* limitata kontra l-HIV-2 b'valuri EC_{50} li jvarjaw minn 2,510 sa 10,830 nM (920 sa 3,970 ng/mL).

L-attività antivirali ta' tenofovir alafenamide kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 sottotip B giet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojdi, PBMCs, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji u CD4+ T limfoċiti. Il-figuri ta' EC₅₀ għal tenofovir alafenamide kienu fil-medda ta' 2.0 sa 14.7 nM. Tenofovir alafenamide wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra l-gruppi kollha ta' HIV-1 (M, N, O), li jinkludu sottotipi A, B, Ċ, D, E, F u G. (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.10 sa 12.0 nM) u wera attività kontra HIV-2 (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.91 sa 2.63 nM).

Reżistenza

B'kunsiderazzjoni tad-dejta *in vitro* disponibbli u d-dejta ġġenerata f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, il-mutazzjonijiet li ġejjin assoċjati mar-reżistenza fl-HIV-1 RT, meta preżenti fil-linja bażi, jistgħu jaffettwaw l-attività ta' Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L u l-kombinazzjoni ta' L100I u K103N.

Impatt negattiv mill-mutazzjonijiet ta' NNRTI minbarra dawk elenkati hawn fuq (eż., mutazzjonijiet K103N jew L100I bħala mutazzjonijiet uniċi) ma jistax jiġi eskluż, għaliex dan ma ġiex studjat *in vivo* f'numru biżżejjed ta' pazjenti.

Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, l-ittestjar għar-reżistenza u/jew id-dejta storika dwar ir-reżistenza għandhom jiggwidaw l-użu ta' Odefsey (ara sezzjoni 4.4).

In vitro

Suxxettibilità mnaqqsa għal emtricitabine hi assoċjata ma' mutazzjonijiet M184V/I fl-HIV-1 RT.

Razez reżistenti għal rilpivirine kienu magħżula f'koltura taċ-ċelluli li tibda mill-HIV-1 tat-tip selvaġġ ta' oriġini u sottotipi differenti kif ukoll l-HIV-1 reżistenti għall-NNRTI. Is-sostituzzjonijiet tal-amino acids osservati l-aktar komunement li rriżultaw kienu jinkludu: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C, u M230I.

Iżolati ta' HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal tenofovir alafenamide jesprimu mutazzjoni K65R f'HIV-1 RT; barra minn hekk, mutazzjoni K70E f'HIV-1 RT giet osservata b'mod temporanju.

Pazjenti adulti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat

F'analizi miġbura fi Ġimgha 144 ta' pazjenti li qatt ma ngħataw antiretrovirali fil-passat li rċievew elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fl-istudji ta' Fazi 3 GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111, l-iżvilupp ta' mutazzjoni assoċjata mar-reżistenza primarja waħda jew iktar kienu osservati f'iżolati tal-HIV-1 minn 12 minn 866 (1.4%) pazjent ittrattati b'E/C/F/TAF. Fost dawn it-12-il iżolat tal-HIV-1, il-mutazzjonijiet li ħarġu kienu M184V/I (n = 11) u K65R/N (n = 2) f'RT u T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) u N155H (n = 2) f'integrase.

Fl-analizi miġbura f'Ġimgha 96 għal pazjenti li rċievew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) + rilpivirine hydrochloride fl-istudji kliniċi ta' Fazi 3 TMC278-C209 u TMC278-C215, l-iżolati tal-HIV-1 minn 43 pazjenti kellhom sostituzzjoni tal-amino acids assoċjata mar-reżistenza għal NNRTI (n = 39) jew NRTI (n = 41). Il-mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal NNRTI li żviluppaw l-aktar komunement kienu: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y u F227C. Il-preżenza ta' V90I u V189I fil-linja bażi ma affettwatx ir-rispons. Tnejn u ħamsin fil-mija tal-iżolati tal-HIV-1 b'reżistenza emergenti fil-fergħa tal-istudju b'rilpivirine żviluppaw mutazzjonijiet fl-istess ħin ta' NNRTI u NRTI, l-aktar frekwentament E138K u M184V. Il-mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal NRTI li żviluppaw fi 3 iżolati tal-pazjent jew iktar kienu: K65R, K70E, M184V/I u K219E.

Matul Ġimgha 96, inqas pazjenti fil-fergħa tal-istudju b'rilpivirine b'ammont virali fil-linja bażi ≤ 100,000 kopja/mL kellhom sostituzzjonijiet assoċjati mar-reżistenza u/jew reżistenza fenotipika emergenti għal rilpivirine: (7/288) minn pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi > 100,000 kopja/mL (30/262).

F'pazjenti b'soppressjoni virali

Pazjent wiehed b'reżistenza emergenti (M184M/I) ġie identifikat fi studju kliniku dwar pazjenti b'soppressjoni virali li qalbu minn kors li kien fih emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate għal E/C/F/TAF f'pillola kombinata ta' doża fissa (FDC) (GS-US-292-0109, n = 959).

Matul Ġimgħa 96, f'pazjenti li qalbu għal Odefsey minn emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF) jew efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) (Studji GS-US-366-1216 u GS-US-366-1160; n = 754), ma ġiet osservata l-ebda mutazzjoni assoċjata mar-reżistenza li żviluppat minhabba t-trattament.

Pazjenti koinfettati b'HIV u HBV

Fi studju kliniku ta' pazjenti bl-HIV b'soppressjoni virali koinfettati b'epatite B kronika, li rċevew E/C/F/TAF, għal 48 ġimgħa (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pazjenti kkwalifikaw għall-analiżi tar-reżistenza. F'dawn iż-żewġ pazjenti, ma ġewx identifikati sostituzzjonijiet ta' aċidi amminici assoċjati ma' reżistenza għal xi wiehed mill-komponenti ta' E/C/F/TAF f'HIV-1 jew HBV.

Reżistenza inkroċjata

Viruses reżistenti għal emtricitabine bis-sostituzzjoni M184V/I kellhom reżistenza inkroċjata għal lamivudine, iżda żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir, u zidovudine.

Fi grupp ta' 67 razza fil-laboratorju rikombinati ta' HIV-1 b'mutazzjoni waħda assoċjata mar-reżistenza f'pożizzjonijiet RT assoċjati mar-reżistenza NNRTI, l-uniċi mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza uniċi assoċjati ma' telf għas-suxxettibbiltà għal rilpivirine kienu K101P u Y181V/I. Is-sostituzzjoni K103N waħedha ma rriżultatx fi tnaqqis tas-suxxettibbiltà għal rilpivirine, iżda l-kombinazzjoni ta' K103N u L100I irriżultat f'suxxettibbiltà mnaqqsa b'7 darbiet għal rilpivirine. Fi studju ieħor, is-sostituzzjoni Y188L irriżultat f'suxxettibbiltà mnaqqsa għal rilpivirine b'9 darbiet għal iżolati kliniċi u b'6 darbiet għal mutanti direzzjonati lejn is-sit.

F'pazjenti li nġhataw rilpivirine hydrochloride flimkien ma' FTC/TDF fi studji ta' Fażi 3 (dejta miġbura flimkien ta' TMC278-C209 u TMC278-C215), il-maġġoranza tal-iżolati tal-HIV-1 b'reżistenza fenotipika emergenti għal rilpivirine kellhom reżistenza inkroċjata għal mill-inqas NNRTI wiehed ieħor (28/31).

Is-sostituzzjoni K65R kif ukoll K70E jirriżultaw f'suxxettibilità mnaqqsa għal abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine, u tenofovir, iżda jżommu s-sensittività għal zidovudine.

Dejta klinika

L-effikaċja klinika ta' Odefsey kienet stabbilita minn studji mwettqa b'emtricitabine + tenofovir alafenamide meta mogħtija ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola E/C/F/TAF FDC, minn studji mwettqa b'rilpivirine meta mogħtija ma' FTC/TDF bħala komponenti individwali jew bħala pillola FTC/RPV/TDF FDC, u minn studji mwettqa b'Odefsey.

Korsijiet li jinkludu emtricitabine + tenofovir alafenamide

Pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma nġhataw trattament fil-passat u b'soppressjoni virali
FI-Istudju GS-US-292-0104 u l-Istudju GS-US-292-0111, pazjenti nġhataw jew E/C/F/TAF (n = 866) jew elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (E/C/F/TDF) (n = 867) darba kuljum, it-tnejn mogħtija bħala pilloli FDC.

L-età medja kienet ta' 36 sena (medda 18-76), 85% kienu rġiel, 57% kienu Bojod, 25% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatiċi. Il-medja tal-HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi kienet ta' 4.5 log₁₀ kopji/mL (medda 1.3-7.0) u 23% tal-pazjenti kellhom ammont virali fil-linja bażi ta' > 100,000 kopja/mL. Il-medja tal-għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kienet ta' 427 ċellula/mm³ (medda 0-1,360) u 13% kellhom għadd ta' ċelluli CD4+ ta' < 200 ċellula/mm³.

Fl-Istudji GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111, il-grupp ta' E/C/F/TAF wera superjorità statistika meta kiseb HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' E/C/F/TDF f'Ġimgha 144. Id-differenza fil-perċentwali kienet ta' 4.2% (95% CI: 0.6% sa 7.8%). Ir-riżultati miġbura tat-ttrattament wara 48 u 144 ġimgha qed jintwerew f'Tabella 3.

Fl-Istudju GS-US-292-0109, l-effikaċja u s-sigurtà li wiehed jaqleb minn jew EFV/FTC/TDF, FTC/TDF flimkien ma' atazanavir (imsaħħah jew minn cobicistat jew ritonavir), jew E/C/F/TDF għal pillola E/C/F/TAF FDC ġew evalwati fi studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, ta' adulti b'soppressjoni virali infettati bl-HIV-1 (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) (n = 959 li qalbu għal E/C/F/TAF, n = 477 li baqgħu fil-kors tal-linja bażi [SBR, Stayed on Baseline Regimen]). Il-pazjenti kellhom età medja ta' 41 sena (medda 21-77), 89% kienu rġiel, 67% kienu Bojod u 19% kienu Suwed. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 697 ċelluli/mm³ (medda 79-1,951).

Fl-Istudju GS-US-292-0109, il-qlib minn kors ibbażat fuq tenofovir disoproxil fumarate għal E/C/F/TAF kien superjuri fiż-żamma ta' HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' li wiehed baqa' fuq il-kors tal-linja bażi. Ir-riżultati miġbura tat-ttrattament wara 48 ġimgha qed jintwerew f'Tabella 3.

Tabella 3: Riżultati viroloġiċi ta' Studji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111 f'Ġimghat 48 u 144^a, u GS-US-292-0109 f'Ġimgha 48^a

	Adulti li qatt ma nġataw trattament fil-passat fl-Istudji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111 ^b				Adulti b'soppressjoni virali fl-Istudju GS-US-292-0109	
	Ġimgha 48		Ġimgha 144		Ġimgha 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Kors tal-linja bażi (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Differenza fit-ttrattament	2.0% (95% CI: -0.7% sa 4.7%)		4.2% (95% CI: 0.6% sa 7.8%)		4.1% (95% CI: 1.6% sa 6.7%, p < 0.001 ^e)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL^d	4%	4%	5%	4%	1%	1%
L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 144	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt ^c	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli ^f	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-medicina tal-istudju	1%	< 1%	1%	1%	0%	< 1%
HIV-1 RNA < 20 kopja/mL	84%	84%	81%	76%		
Differenza fit-ttrattament	0.4% (95% CI: -3.0% sa 3.8%)		5.4% (95% CI: 1.5% sa 9.2%)			

	Adulti li qatt ma nghataw trattament fil-passat fl-Istudji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111 ^b				Adulti b'soppressjoni virali fl-Istudju GS-US-292-0109	
	Ġimgha 48		Ġimgha 144		Ġimgha 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Kors tal-linja baži (n = 477)
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL skont il-kors ta' trattament fil-passat^d						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF flimkien ma' atazanavir imsahħaħ					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

- a. L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inklużiv); l-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 144 kien bejn Jum 966 u 1,049 (inklużiv).
- b. Fiz-żewġ studji, il-pazjenti ġew stratifikati skont HIV-1 RNA fil-linja baži ($\leq 100,000$ kopja/mL, $> 100,000$ kopja/mL sa $\leq 400,000$ kopja/mL, jew $> 400,000$ kopja/mL), skont l-ghadd ta' ċelluli CD4+ (< 50 ċellula/ μ L, 50-199 ċellula/ μ L, jew ≥ 200 ċellula/ μ L), u skont ir-regjun (US jew ex US).
- c. Il-valur p għat-test tas-superjorità li jqabbel il-perċentwali tas-suċċess viroloġiku kien mit-test CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) stratifikat skont il-kors ta' trattament minn qabel (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF flimkien ma' atazanavir imsahħaħ, jew E/C/F/TDF).
- d. Jinkludi pazjenti li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew Ġimgha 144; pazjenti li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; pazjenti li waqfu għal raġunijiet li mhumiex avveniment avvers (AE, adverse event), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.
- e. Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda dejta viroloġika meta kienu fuq it-trattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.
- f. Jinkludi individwi li waqfu għal raġunijiet li mhumiex AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' follow-up, eċċ.

Fl-Istudji GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111, ir-rata tas-suċċess viroloġiku kienet simili fis-sottogruppi tal-pazjenti (l-età, is-sess, ir-razza, l-HIV-1 RNA fil-linja baži, jew għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja baži).

Il-medja taż-żieda mil-linja baži fl-ghadd ta' ċelluli CD4+ kienet ta' 230 ċellula/ mm^3 f'pazjenti ttrattati bi E/C/F/TAF u 211 ċellula/ mm^3 f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TDF ($p = 0.024$) f'Ġimgha 48 u 326 ċellula/ mm^3 f'pazjenti ttrattati bi E/C/F/TAF u 305 ċellula/ mm^3 f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TDF ($p = 0.06$) f'Ġimgha 144.

Korsijiet li jinkludu rilpivirine

Pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma nghataw trattament fil-passat

L-effikaċja ta' rilpivirine hija bbażata fuq l-analiżi tad-dejta ta' 96 ġimgha minn żewġ studji kkontrollati, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali u double-blind f'pazjenti li qatt ma nghataw trattament fil-passat (TMC278-C209 u s-subsett ta' emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate ta' TMC278-C215).

Fl-analiżi miġbura flimkien għal TMC278-C209 u TMC278-C215 ta' 1,096 pazjenti li nghataw kors fl-isfond (BR, background regimen) ta' FTC/TDF, il-karatteristiċi demografici u fil-linja baži kienu bbilanċjati bejn il-fergħat tal-istudju b'rilpivirine u efavirenz (EFV). L-età medjana kienet ta' 36 sena, 78% kienu rġiel u 62% kienu Bojod u 24% kienu Suwed/Afro-Amerikani. Il-medjan ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 5 \log_{10} kopji/mL u il-medjan tal-ghadd ta' ċelluli CD4+ kien ta' 255 ċellula/ mm^3 .

Ir-rispons globali u analiżi tas-sottogrupp tar-rispons viroloġiku (< 50 HIV-1 RNA kopji/mL) kemm f'Ġimgha 48 kif ukoll Ġimgha 96, u falliment viroloġiku skont l-ammont virali fil-linja baži (dejta miġbura miż-żewġ studji klinici ta' Fażi 3, TMC278-C209 u TMC278-C215, għal pazjenti li nghataw il-BR FTC/TDF), huma ppreżentati fit-Tabella 4.

Tabella 4: Ir-risultati viroloġiċi tat-trattament li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali tal-Istudji TMC278-C209 u TMC278-C215 (dejta miġbura għal pazjenti li ngħataw rilpivirine hydrochloride jew efavirenz flimkien ma' FTC/TDF) f'Ġimgha 48 (primarja) u Ġimgha 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
Rispons globali (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL (TLOVR^a))^b	83.5% (459/550)	82.4% (450/546)	76.9% (423/550)	77.3% (422/546)
Skont l-ammont virali fil-linja bażi (kopji/mL)				
≤ 100,000	89.6% (258/288)	84.8% (217/256)	83.7% (241/288)	80.8% (206/255)
> 100,000	76.7% (201/262)	80.3% (233/290)	69.5% (182/262)	74.2% (216/291)
Ebda rispons				
Falliment viroloġiku (il-pazjenti kollha)	9.5% (52/550)	4.2% (23/546)	11.5% (63/550) ^c	5.1% (28/546) ^d
Skont l-ammont virali fil-linja bażi (kopji/mL)				
≤ 100,000	4.2% (12/288)	2.3% (6/256)	5.9% (17/288)	2.4% (6/255)
> 100,000	15.3% (40/262)	5.9% (17/290)	17.6% (46/262)	7.6% (22/291)
Mewt	0	0.2% (1/546)	0	0.7% (4/546)
Imwaqqaf minħabba avveniment avvers (AE)	2.2% (12/550)	7.1% (39/546)	3.6% (20/550)	8.1% (44/546)
Imwaqqaf għal raġuni minbarra AE ^e	4.9% (27/550)	6.0% (33/546)	8% (44/550)	8.8% (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirine

- ITT TLOVR = Intention to treat time to loss of virologic response (Fin ta' nuqqas ta' rispons viroloġiku tal-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati).
- Id-differenza tar-rata ta' rispons f'Ġimgha 48 hija 1% (95% intervall ta' kunfidenza-3% sa 6%) bl-użu ta' approssimazzjoni normali.
- Kien hemm 17-il falliment viroloġiku ġdid bejn l-analiżi primarja ta' Ġimgha 48 u Ġimgha 96 (6 pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' ≤ 100,000 kopja/mL u 11-il pazjent b'ammont virali fil-linja bażi ta' > 100,000 kopja/mL). Kien hemm ukoll klassifikazzjonijiet mill-ġdid fl-analiżi primarja tal-Ġimgha 48 bl-aktar waħda komuni li kienet klassifikazzjoni mill-ġdid minn falliment viroloġiku għal twaqqif għal raġunijiet minbarra AE.
- Kien hemm 10 falliment viroloġiċi ġodda bejn l-analiżi primarja ta' Ġimgha 48 u Ġimgha 96 (3 pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' ≤ 100,000 kopja/mL u 7 pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' > 100,000 kopja/mL). Kien hemm ukoll klassifikazzjonijiet mill-ġdid fl-analiżi primarja tal-Ġimgha 48 bl-aktar waħda komuni li kienet klassifikazzjoni mill-ġdid minn falliment viroloġiku għal twaqqif għal raġunijiet minbarra AE.
- eż., nuqqas ta' follow up, nuqqas ta' konformità, irtirar tal-kunsens.

FTC/TDF + rilpivirine hydrochloride ma kienx inferjuri fil-kisba ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' FTC/TDF + efavirenz.

Kors ta' Odefsey

Pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 b'soppressjoni virali

Fl-Istudju GS-US-366-1216, l-effikaċja u s-sigurtà tal-qlib minn FTC/RPV/TDF għal Odefsey kienu evalwati fi studju li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind ta' adulti infettati bl-HIV-1 b'soppressjoni virali. Il-pazjenti kellhom età medja ta' 45 sena (medda 23-72), 90% kienu rġiel, 75% kienu Bojod, u 19% kienu Suwed. Il-medja tal-għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kienet ta' 709 ċelluli/mm³ (medda 104-2,527).

Fl-Istudju GS-US-366-1160, l-effikaċja u s-sigurtà tal-qlib minn EFV/FTC/TDF għal Odefsey kienu evalwati fi studju li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind ta' adulti infettati bl-HIV-1 b'soppressjoni virali. Il-pazjenti kellhom età medja ta' 48 sena (medda 19-76), 87% kienu rġiel, 67% kienu Bojod, u 27% kienu Suwed. Il-medja tal-għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kienet ta' 700 ċellula/mm³ (medda 140-1,862).

Ir-riżultati tat-trattament tal-Istudji GS-US-366-1216 u GS-US-366-1160 huma ppreżentati f' Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati viroloġiċi ta' Studji GS-US-366-1216 u GS-US-366-1160 f' Ġimgħat 48^a u 96^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Ġimgħa 48		Ġimgħa 96		Ġimgħa 48		Ġimgħa 96	
	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Differenza fit-trattament	-0.3% (CI ta' 95%: -4.2% sa 3.7%)		0.7% (CI ta' 95%: -4.3% sa 5.8%)		-2.0% (CI ta' 95%: -5.9% sa 1.8%)		0% (CI ta' 95%: -4.8% sa 4.8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL^d	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgħa 48 jew 96	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt u l-aħħar HIV-1 RNA disponibbli ta' < 50 kopja/mL	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA disponibbli ta' < 50 kopja/mL ^e	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-medicina tal-istudju	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	< 1%	0

ODE = Odefsey

a L-intervall ta' żmien ta' Ġimgħa 48 kien bejn Jum 295 u 378 (inklużiv).

b L-intervall ta' żmien ta' Ġimgħa 96 kien bejn Jum 631 u 714 (inklużivi).

c Pazjent wiehed li ma kienx fuq FTC/RPV/TDF qabel ma ġie eżaminat ġie eskluż mill-analiżi.

d Jinkludi pazjenti li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgħa 48 jew Ġimgħa 96; pazjenti li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; pazjenti li waqfu għal raġunijiet li mhumiex nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

e Jinkludi pazjenti li waqfu għal raġunijiet li mhumiex avveniment avvers (AE, *adverse event*), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, ma baqghux jiġu segwiti, eċċ.

F'Ġimgħa 96, il-qlib għal Odefsey ma kienx inferjuri fiż-żamma ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' pazjenti li baqghu fuq FTC/RPV/TDF jew fuq EFV/FTC/TDF fl-istudji rispettivi.

Fl-Istudju GS-US-366-1216, il-bidla medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f' Ġimgħa 96 kienet ta' 12-il ċellula/mm³ f' pazjenti li qalbu għal Odefsey u ta' 16-il ċellula/mm³ f' dawk li baqghu fuq FTC/RPV/TDF. Fl-Istudju GS-US-366-1160, il-bidla medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli

CD4+ f'Ġimgħa 96 kienet ta' 12-il ċellula/mm³ f'pazjenti li qalbu għal Odefsey u ta' 6 ċelluli/mm³ f'dawk li baqghu fuq EFV/FTC/TDF.

Pazjenti infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali ħafif sa moderat

FI-Istudju GS-US-292-0112, l-effikaċja u s-sigurtà ta' pillola E/C/F/TAF FDC ġew evalwati fi studju kliniku open-label ta' 242 pazjent infettati bl-HIV-1 b'soppressjoni virali u b'indeboliment renali ħafif sa moderat (eGFR_{CG}: 30-69 mL/min).

L-età medja kienet ta' 58 sena (medda 24-82), bi 63 pazjent (26%) li kellhom ≥ 65 sena. Disa' u sebgħin fil-mija kienu rġiel, 63% kienu Bojod, 18% kienu Suwed, u 14% kienu Asjatiċi. Ħamsa u tletin fil-mija tal-pazjenti kienu fuq kors ta' trattament li ma kienx jinkludi tenofovir disoproxil fumarate. L-eGFR_{CG} medjan fil-linja bażi kien ta' 56 mL/min, u 33% tal-pazjenti kellhom eGFR_{CG} minn 30 sa 49 mL/min. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 664 ċellula/mm³ (medda ta' 126-1,813).

F'Ġimgħa 144, 83.1% (197/237 pazjent) żammew HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL wara li qalbu għal pillola E/C/F/TAF FDC.

Fi Studju GS-US-292-1825, l-effikaċja u s-sigurtà ta' E/C/F/TAF kienu evalwati fi studju kliniku, *open-label*, bi grupp wiehed li fih 55 adult infettati bl-HIV-1 b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (eGFR_{CG} < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu għall-pillola E/C/F/TAF FDC. Il-pazjenti kienu soppressi b'mod viroloġiku (RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu.

L-età medja kienet ta' 48 sena (medda 23-64). Sitta u sebgħin fil-mija kienu rġiel, 82% kienu Suwed u 18% kienu Bojod. Ħmistax fil-mija tal-pazjenti identifkaw bhala Ispaniċi/Latino. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 545 ċellula/mm³ (medda 205-1473). F'Ġimgħa 48, 81.8% (45/55 pazjent) żammew l-RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL wara li qalbu għal E/C/F/TAF. Ma kien hemm l-ebda bidla klinikament sinifikanti fit-testijiet tal-laboratorju tal-lipidi waqt is-sawm f'pazjenti li qalbu.

Pazjenti koinfettati b'HIV u HBV

FI-Istudju *open-label* GS-US-292-1249, l-effikaċja u s-sigurtà ta' E/C/F/TAF, kienu evalwati f'pazjenti adulti koinfettati b'HIV-1 u epatite B kronika. Disgħa u sittin mit-72 pazjent kienu fuq terapija antiretrovirali preċedenti li kienet tinkludi TDF. Fil-bidu tat-trattament b'E/C/F/TAF, it-72 pazjent kienu ilhom b'soppressjoni tal-HIV (RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur bi jew mingħajr soppressjoni tad-DNA ta' HBV u kellhom funzjoni tal-fwied ikkumpensata. L-età medja kienet ta' 50 sena (firxa ta' 28-67), 92% tal-pazjenti kienu rġiel, 69% kienu Bojod, 18% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatiċi. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 636 ċellula/mm³ (firxa ta' 263-1,498). Sitta u tmenin fil-mija tal-pazjenti (62/72) kellhom soppressjoni ta' HBV (DNA ta' HBV < 29 IU/mL) u 42% (30/72) kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi.

Mill-pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi, 1/30 (3.3%) kisbu serokonverżjoni għal anti-HBe f'Ġimgħa 48. Mill-pazjenti li kienu pożittivi għal HBsAg fil-linja bażi, 3/70 (4.3%) kisbu serokonverżjoni għal anti-HBs f'Ġimgħa 48.

F'Ġimgħa 48, 92% tal-pazjenti (66/72) żammew RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL wara li qalbu għal E/C/F/TAF. Il-bidla medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgħa 48 kienet ta' -2 ċelluli/mm³. Tnejn u disgħin fil-mija (66/72 pazjent) kellhom DNA ta' HBV < 29 IU/mL bl-użu ta' analiżi ta' nieqsa = falliment f'Ġimgħa 48. Mit-62 pazjent b'soppressjoni ta' HBV fil-linja bażi, 59 baqghu soppressi u 3 kellhom *data* nieqsa. Mill-10 pazjenti li ma kellhomx soppressjoni ta' HBV fil-linja bażi (DNA ta' HBV ≥ 29 IU/mL), 7 saru soppressi, 2 kellhom DNA ta' HBV li baqghet tiġi osservata, u 1 kellu *data* nieqsa. Normalizzazzjoni ta' alanine aminotransferase (ALT) inkisbet f'40% (4/10) tal-individwi b'ALT oġhla mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - *upper limit of normal*) fil-linja bażi.

Hemm *data* klinika limitata dwar l-użu ta' E/C/F/TAF f'pazjenti koinfettati b'HIV/HSV li qatt ma hadu trattament qabel.

Tibdil fil-kejl tad-densità minerali tal-għadam

Fi studji f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, E/C/F/TAF għie assoċjat ma' tnaqqis iżgħar fid-densità minerali tal-għadam (BMD, bone mineral density) meta mqabbel ma' E/C/F/TDF matul 144 ġimgha ta' trattament kif imkejjel permezz ta' analiżi *dual energy X ray absorptiometry* (DXA) tal-ġenbejn (bidla medja: -0.8% kontra -3.4%, $p < 0.001$) u tas-sinsla lumbari (bidla medja: -0.9% kontra -3.0%, $p < 0.001$).

Titjib żgħir fil-BMD għie osservat 48 ġimgha wara li l-pazjenti qalbu għal E/C/F/TAF meta mqabbla ma' dawk li żammew il-kors li kien fih tenofovir disoproxil fumarate.

Fi studji b'Odefsey f'pazjenti adulti b'soppressjoni virali, żidiet fil-BMD għew osservati 96 ġimgha wara li l-pazjenti qalbu għal Odefsey meta mqabbla mat-tibdil żgħir f'dawk li żammew FTC/RPV/TDF jew EFV/FTC/TDF fil-ġenbejn (bidla medja ta' 1.6% għal Odefsey kontra -0.6% għal FTC/RPV/TDF, $p < 0.001$; 1.8% għal Odefsey kontra -0.6% għal EFV/FTC/TDF, $p < 0.001$) u s-sinsla (bidla medja ta' 2.0% għal Odefsey kontra -0.3% għal FTC/RPV/TDF, $p < 0.001$; 1.7% għal Odefsey kontra 0.1% għal EFV/FTC/TDF, $p < 0.001$).

Tibdil fil-kejl tal-funzjoni renali

Fi studji f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, E/C/F/TAF għie assoċjat ma' impatt iżgħar fuq parametri tas-sigurtà renali (kif imkejla wara 144 ġimgha ta' trattament mill-eGFR_{CG} u l-proporzjon ta' proteina fl-awrina mal-kreatinina [UPCR, urine protein to creatinine ratio] u wara 96 ġimgha ta' trattament mill-proporzjon ta' albumina fl-awrina mal-kreatinina [UACR, urine albumin to creatinine ratio]) meta mqabbel ma' E/C/F/TDF. Wara 144 ġimgha ta' trattament, l-ebda individwu ma waqqaf E/C/F/TAF minhabba avveniment avvers fil-kliewi li żviluppa minhabba t-trattament meta mqabbel ma' 12-il individwu li waqqfu E/C/F/TDF ($p < 0.001$). Fi studji f'pazjenti adulti b'soppressjoni virali, matul 96 ġimgha ta' kura kien hemm tibdil jew tnaqqis żgħir fl-albuminurja (UACR) f'pazjenti li rċievew Odefsey meta mqabbla maż-żidiet mil-linja bażi f'pazjenti li baqgħu fuq FTC/RPV/TDF jew EFV/FTC/TDF. Ara wkoll sezzjoni 4.4.

Popolazzjoni pedjatrika

Kors ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide

Fi Studju GS-US-292-0106, l-effikaċja, is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' pillola E/C/F/TAF FDC għew evalwati fi studju open-label f'50 adolexxent infettati bl-HIV-1, li qatt ma ngħataw trattament fil-passat. Il-pazjenti kellhom età medja ta' 15-il sena (medda 12 sa 17-il sena), kienu 56% nisa, 12% Asjatiċi, u 88% Suwed. Fil-linja bażi, il-medjan ta' HIV-1 RNA fil-plażma kien ta' 4.7 log₁₀ kopji/mL, il-medjan tal-għadd ta' ċelluli CD4⁺ kien ta' 456 ċellula/mm³ (medda: 95 sa 1,110), u l-medjan ta' ċelluli CD4⁺% kien 23% (medda ta' 7-45). Globalment, 22% kellhom HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi ta' > 100,000 kopja/mL.

Wara 48 ġimgha, 92% (46/50) kisbu HIV-1 RNA < 50 kopja/mL, simili għal rati ta' rispons fl-istudji ta' adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma ngħataw trattament fil-passat. Ma għiet osservata l-ebda reżistenza emergenti għal E/C/F/TAF sa Ġimgha 48.

Korsi li jinkludi rilpivirine

Il-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' rilpivirine 25 mg darba kuljum, flimkien ma' BR magħżul mill-investigatur li fih żewġ NRTI, kienu evalwati fl-Istudju TMC278-C213, studju ta' Fażi 2 open-label b'fergħa wahda f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 li qatt ma ngħataw antiretrovirali fil-passat, li kellhom 12 sa < 18 sena u jiżnu mill-inqas 32 kg. Id-dewmien medjan tal-esponiment għall-pazjenti kien ta' 63.5 ġimgha.

Is-sitta u tletin pazjent kellhom età medjana ta' 14.5 sena u kienu 55.6% nisa, 88.9% Suwed, u 11.1% Asjatiċi. Il-medjan ta' HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi kien ta' 4.8 log₁₀ kopji/mL, u l-medjan tal-għadd ta' ċelluli CD4⁺ fil-linja bażi kien ta' 414 ċellula/mm³. Il-proporzjon (%) ta' pazjenti

b'HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL f'Ġimġha 48 (TLOVR) kien 72.2% (26/36). Il-kombinazzjoni ta' NRTIs użati l-aktar frekwentament flimkien ma' rilpivirine kienet FTC/TDF (24 individwu [66.7%]).

Il-proporzjon ta' individwi b'rispons kien oġġla f'individwi b'ammont virali fil-linja bażi \leq 100,000 kopja/mL (78.6%, 22/28) mqabbel ma' dawk b'ammont virali fil-linja bażi $>$ 100,000 kopja/mL (50.0%, 4/8). Il-proporzjon ta' fallimenti viroloġiċi kien 22.2% (8/36).

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudju b'Odefsey f'wiehed jew iktar kategoriji aktar tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjoni umana bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Tqala

Rilpivirine (wiehed mill-komponenti ta' Odefsey) flimkien ma' kors fl-isfond ġie evalwat fl-Istudju TMC114HIV3015 f'19-il mara tqala matul it-tieni u t-tielet trimestri, u wara l-ħlas. Id-dejta farmakokinetika turi li l-esponiment totali (AUC) għal rilpivirine bħala parti minn kors antiretrovirali kien madwar 30% inqas matul it-tqala meta mqabbel ma' wara l-ħlas (6-12-il ġimġha). Ir-rispons viroloġiku kien ġeneralment ippreservat matul l-istudju: mit-12-il pazjent li spiċċaw l-istudju, 10 pazjenti kellhom soppressjoni fl-aħħar tal-istudju; fiż-2 pazjenti l-oħra ġiet osservata żieda fl-ammont virali wara l-ħlas biss, għal mill-inqas pazjent 1 minhabba aderenza subottimali suspettata. Ma seħħet l-ebda trażmissjoni mill-omm għall-wild fl-10 trabi kollha li twieldu lill-ommijiet li spiċċaw l-istudju u li għalihom l-istatus ta' HIV kien disponibbli. Rilpivirine kien tollerat sew matul it-tqala u wara l-ħlas. Ma kienx hemm sejbiet ġodda dwar is-sigurtà meta mqabbla mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' rilpivirine f'adulti infettati bl-HIV-1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Odefsey: L-esponimenti għal emtricitabine u tenofovir alafenamide kienu bijoekwivalenti meta jiġu mqabbla Odefsey 200/25/25 mg pillola miksija b'rita waħda ma' pillola kombinata ta' doża fissa ta' elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (150/150/200/10 mg) wara għoti ta' doża waħda lil individwi b'saħħithom (n = 82) li jkunu kielu. L-esponimenti għal rilpivirine kienu bijoekwivalenti meta jiġu mqabbla Odefsey 200/25/25 mg ma' rilpivirine (bħala hydrochloride) 25 mg pillola miksija b'rita waħda wara għoti ta' doża waħda lil individwi b'saħħithom (n = 95) li jkunu kielu.

Emtricitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv wara l-għoti orali, b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jseħħu bejn siegħa u saġhtejn wara d-doża. Wara l-għoti orali ta' doži multipli ta' emtricitabine lil 20 individwu infettati bl-HIV-1, l-erġa (medja \pm SD) taħt il-kurva koncentrazzjonijiet tal-plażma fuq intervall ta' dożaġġ ta' 24 siegħa (AUC) kienet ta' $10.0 \pm 3.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. Il-medja tal-koncentrazzjoni minima fil-plażma fl-istat fiss 24 siegħa wara d-doża kienet daqs jew akbar mill-medja *in vitro* tal-valur IC₉₀ għall-attività kontra l-HIV-1. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' emtricitabine minn 200 mg pilloli ibsin kienet stmata li hija 93%. L-esponiment sistemiku ta' emtricitabine ma ġiex affettwat meta emtricitabine ingħata mal-ikel.

Wara l-għoti orali, il-koncentrazzjoni massima fil-plażma ta' rilpivirine inkisbet b'mod ġenerali fi żmien 4 sa 5 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' rilpivirine mhijiex magħrufa. Fir-rigward tal-kundizzjonijiet fi stat sajjem, l-għoti ta' Odefsey lil individwi adulti b'saħħithom mal-ikel irriżulta f'żieda fl-esponiment ta' rilpivirine (AUC) b'13-72%.

Tenofovir alafenamide jiġi assorbit malajr wara l-għoti orali, b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jseħħu bejn 15 u 45 minuta wara d-doża. Fir-rigward tal-kundizzjonijiet fi stat sajjem, l-għoti ta' Odefsey lil individwi adulti b'saħħithom mal-ikel irriżulta f'żieda fl-esponiment ta' tenofovir alafenamide (AUC) b'45-53%.

Huwa rakkomandat li Odefsey jingħata mal-ikel.

Distribuzzjoni

It-twaħħil *in vitro* ta' emtricitabine ma' proteini tal-plażma umana kien ta' < 4% u indipendenti mill-koncentrazzjoni fil-medda ta' 0.02-200 µg/mL.

It-twaħħil *in vitro* ta' rilpivirine mal-proteini tal-plażma umana huwa madwar 99.7%, primarjament mal-albumina.

It-twaħħil *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma umana hu ta' < 0.7% u hu indipendenti mill-koncentrazzjoni fuq il-medda ta' 0.01-25 µg/mL. It-twaħħil *ex vivo* ta' tenofovir alafenamide ma' proteini tal-plażma umana fil-kampjuni miġbura waqt l-istudji kliniċi kien ta' madwar 80%.

Bijotrasformazzjoni

Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tat-thiol moiety biex tiffurma 3'-sulphoxide diastereomers (madwar 9% tad-doża) u l-konjugazzjoni ma' glucuronic acid biex tiffurma 2'-O-glucuronide (madwar 4% tad-doża). Emtricitabine ma inibixxiex il-metabolizmu tal-medicina *in vitro* medjat minn kwalunkwe waħda mill-isoformi CYP umani ewlenin involuti fil-bijotrasformazzjoni tal-medicina. Barra minn hekk, emtricitabine ma inibixxiex uridine-5'-diphosphoglucuronyl transferase (UGT), l-enzima responsabbli għall-glukuronidazzjoni.

Esperimenti *in vitro* jindikaw li rilpivirine hydrochloride primarjament jgħaddi minn metabolizmu ossidattiv medjat mis-sistema ta' CYP3A.

Il-metabolizmu hu passagġ maġġuri tal-eliminazzjoni għal tenofovir alafenamide fil-bnedmin, li jammonta għal > 80% ta' doża orali. Studji *in vitro* wrew li tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat għal tenofovir (metabolit maġġuri) minn cathepsin A f'PBMCs (li jinkludu limfoċiti u ċelluli HIV oħrajn fil-mira) u makrofagi; u minn carboxylesterase-1 fl-epatociti. *In vivo*, tenofovir alafenamide jiġi idrolizzat fiċ-ċelluli biex jiffurma tenofovir (metabolit maġġuri), li jiġi fosforilat għall-metabolit attiv tenofovir diphosphate. Fi studji kliniċi fuq il-bniedem, doża orali ta' 10 mg ta' tenofovir alafenamide mogħtija ma' emtricitabine, cobicistat u elvitegravir, irriżultat f'koncentrazzjonijiet ta' tenofovir diphosphate ta' > 4 darbiet oghla f'PBMCs u koncentrazzjonijiet > 90% iktar baxxi ta' tenofovir fil-plażma, meta mqabbla ma' doża orali ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate) mogħti ma' emtricitabine, cobicistat u elvitegravir.

In vitro, tenofovir alafenamide ma jiġix metabolizzat minn CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6. Tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat minimament minn CYP3A4. Meta ngħata flimkien ma' CYP3A inducer probe moderat efavirenz, l-esponiment ta' tenofovir alafenamide ma ġiex affettwat b'mod sinifikanti. Wara l-għoti ta' tenofovir alafenamide, ir-radjuattività [¹⁴C] fil-plażma wriet profil dipendenti fuq il-ħin, b'tenofovir alafenamide bħala l-ispeċi l-aktar abbondanti fil-ftit sigħat inizjali, u uric acid fil-perjodu li kien fadal.

Eliminazzjoni

Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliewi bl-irkupru komplet tad-doża fl-awrina (madwar 86%) u fl-ippurgar (madwar 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine ġiet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti. It-tneħħija sistemika ta' emtricitabine kienet fil-medja ta' 307 mL/min. Wara l-għoti orali, il-half-life tat-tneħħija ta' emtricitabine kienet ta' madwar 10 sigħat.

Il-half-life terminali tat-tneħħija ta' rilpivirine hija ta' madwar 45 siegħa. Wara l-għoti mill-halq ta' doża unika ta' [¹⁴C]-rilpivirine, bħala medja 85% u 6.1% tar-radjuattività tista' tiġi rkuprata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Fl-ippurgar, rilpivirine mhux mibdul ammonta għal madwar 25% tad-doża mogħtija. Ġew osservati biss traċċi żgħar ta' rilpivirine mhux mibdul (< 1% tad-doża) fl-awrina.

It-tneħħija mill-kliewi ta' tenofovir alafenamide intatt, hu passaggġ minuri $b' < 1\%$ tad-doża li tiġi eliminata fl-awrina. Tenofovir alafenamide jiġi eliminat primarjament wara metabolizmu għal tenofovir. Tenofovir jiġi eliminat mill-kliewi kemm permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll tnixxija tubulari attiva.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Età, sess u etnicità

L-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament rilevanti minhabba l-età, sess jew etnicità ma ġew identifikati għal emtricitabine, rilpivirine jew tenofovir alafenamide.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' rilpivirine f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 li qatt ma nġhataw antiretrovirali fil-passat li għandhom 12 sa < 18 sena li nġhataw rilpivirine 25 mg darba kuljum kienet paragonabbli ma' dik f'adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma nġhataw trattament fil-passat li nġhataw rilpivirine 25 mg darba kuljum. Ma kien hemm l-ebda impatt tal-piż tal-ġisem fuq il-farmakokinetika ta' rilpivirine f'pazjenti pedjatriċi fl-Istudju C213 (33 sa 93 kg), u dan kien simili għal dak osservat fl-adulti. Il-farmakokinetika ta' rilpivirine f'pazjenti pedjatriċi ta' < 12-il sena qed tiġi investigata.

Espozizzjoni ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir + cobicistat li nkisbu f'24 pazjent pedjatriku li kellhom minn 12 sa < 18-il sena kienu simili għal esponimenti li nkisbu f'adulti li qatt ma nġhataw trattament fil-passat (Tabella 6).

Tabella 6: Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide f'adolesxenti u adulti li qatt ma nġhataw antiretrovirali fil-passat

	Adolesxenti			Adulti		
	Emtricitabine + tenofovir alafenamide			Emtricitabine + tenofovir alafenamide		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{tau} (ng•h/mL)	14,424.4 (23.9)	242.8 (57.8)	275.8 (18.4)	11,714.1 (16.6)	206.4 (71.8)	292.6 (27.4)
C _{max} (ng/mL)	2,265.0 (22.5)	121.7 (46.2)	14.6 (20.0)	2,056.3 (20.2)	162.2 (51.1)	15.2 (26.1)
C _{tau} (ng/mL)	102.4 (38.9) ^b	N/A	10.0 (19.6)	95.2 (46.7)	N/A	10.6 (28.5)

FTC = emtricitabine; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir, N/A = mhux applikabbli

Id-dejta hi pprezentata bhala medja (%CV).

a n = 24 adolesxenti (GS-US-292-0106); n = 19 adulti (GS-US-292-0102).

b n = 23 adolesxenti (GS-US-292-0106, analiżi PK tal-popolazzjoni).

c n = 539 (TAF) jew 841 (TFV) adulti (GS-US-292-0111 u GS-US-292-0104, analiżi PK tal-popolazzjoni).

Indeboliment renali

L-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tenofovir ma ġew osservati bejn individwi f'saħħithom u pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' ≥ 15 -il mL/min u < 30 mL/min) fi studju ta' Fażi 1 ta' tenofovir alafenamide. Fi studju separat ta' Fażi 1 b'emtricitabine waħdu, il-medja tal-esponiment sistemiku ta' emtricitabine kienet oġhla f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' < 30 mL/min) (33.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) milli f'individwi b'funzjoni normali renali (11.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$). Is-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide ma ġietx stabbilita f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' ≥ 15 -il mL/min u < 30 mL/min).

Espozizzjoni għal emtricitabine u tenofovir fi 12-il pazjent b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika li rievew emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bhala pillola kkombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF) fl-Istudju GS-US-292-1825 kienu sinifikament oġhla milli f'pazjenti b'funzjoni renali normali. Ma kinux osservati differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika meta mqabbla ma' daww b'funzjoni renali normali. Ma ġewx identifikati problemi ġodda ta' sigurtà f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika li kienu qed jirċievu emtricitabine + tenofovir alafenamide, mogħtija flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bhala pillola kkombinata ta' doża fissa (ara sezzjoni 4.8).

M'hemm l-ebda *data* farmakokinetika dwar emtricitabine jew tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) mhux fuq emodjalisi kronika. Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ma gietx stabbilita f'dawn il-pazjenti.

Il-farmakokinetika ta' rilpivirine ma gietx studjata f'pazjenti b'insuffiċjenza renali. L-eliminazzjoni mill-kliewi ta' rilpivirine hija negligibbli. F'pazjenti b'indeboliment renali sever jew mard renali tal-aħħar stadju, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma jistgħu jiżiedu minħabba bidla fl-assorbiment, id-distribuzzjoni u/jew il-metaboliżmu tal-medicina wara disfunzjoni renali. Billi rilpivirine jeħel hafna mal-proteini tal-plażma, mhux mistenni li se jitneħħa b'mod sinifikanti permezz ta' emodjalizi jew dijaliżi peritoneali (ara sezzjoni 4.9).

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine ma gietx studjata f'pazjenti b'livelli differenti ta' insuffiċjenza epatika; madankollu, emtricitabine ma jiġix metabolizzat b'mod sinifikanti mill-enzimi tal-fwied, u għalhekk l-impatt ta' indeboliment epatiku għandu jkun limitat.

Rilpivirine hydrochloride jiġi metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. Fi studju li qabbel 8 pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh Klassi A) ma' 8 kontrolli mqabbla u 8 pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B) ma' 8 kontrolli mqabbla, l-esponiment ta' doži multipli ta' rilpivirine kien 47% oghla f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif u 5% oghla f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat. Madankollu, ma jistax jiġi eskluż li l-esponiment farmakoloġikament attiv, mhux marbut ta' rilpivirine jiżied b'mod sinifikanti f'indeboliment moderat. Rilpivirine ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjoni 4.2).

Tibdil klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tal-metabolit tiegħu tenofovir ma giex osservat f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. F'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, il-konċentrazzjonijiet totali fil-plażma ta' tenofovir alafenamide u tenofovir huma aktar baxxi minn dawk osservati f'individwi b'funzjoni tal-fwied normali. Meta kkoreġuti għall-irbit mal-proteini, il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide mhux marbut (hieles) fil-plażma f'indeboliment epatiku sever u funzjoni tal-fwied normali huma simili.

Infezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew b'epatite C ukoll

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine, rilpivirine u tenofovir alafenamide ma gietx evalwata b'mod sħiħ f'pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite B u/jew C.

Tqala u wara l-ħlas

Wara t-tehid ta' rilpivirine 25 mg darba kuljum bħala parti minn kors antiretrovirali, l-esponiment totali ta' rilpivirine kien iktar baxx matul it-tqala (simili għat-tieni u t-tielet trimestru) meta mqabbel ma' wara l-ħlas. It-tnaqqis fil-porzjon hieles mhux imwahħal tal-esponiment għal rilpivirine (jiġifieri, attiv) matul it-tqala meta mqabbel ma' wara l-ħlas kien inqas notevoli milli għall-esponiment totali ta' rilpivirine.

Fin-nisa li kienu qed jirċievu rilpivirine 25 mg darba kuljum matul it-tieni trimestru tat-tqala, il-valuri intraindividwali medji għall-valuri C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} ta' rilpivirine totali kienu 21%, 29% u 35% iktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' wara l-ħlas; matul it-tielet trimestru ta' tqala, il-valuri C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} kienu 20%, 31% u 42% iktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' wara l-ħlas.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku dwar emtricitabine bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tagħrif mhux kliniku dwar rilpivirine hydrochloride ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, dispożizzjoni tal-medicina, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Tossicità tal-fwied assoċjata

mal-induzzjoni ta' enzimi tal-fwied kienet osservata f'annimali gerriema. Fil-klieb kienu osservati effetti jixbhu l-kolestasi.

Studji dwar il-karċinoġenicità b'rilpivirine fil-ġrieden u l-firien żvelaw potenzjal tumoriġeniku speċifiku għal dawn l-ispeċi, iżda dan ma għandu l-ebda rilevanza għall-bnedmin.

Studji mhux kliniċi ta' tenofovir alafenamide fil-firien u l-klieb żvelaw l-għadam u l-kliewi bħala l-organi fil-mira primarji tat-tossicità. It-tossicità fl-għadam kienet osservata bħala tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam fil-firien u l-klieb f'esponimenti ta' tenofovir mill-inqas erba' darbjet akbar minn dawk mistennija wara l-għoti ta' Odefsey. Infiltrazzjoni minimali ta' istjoċiti kienet preżenti fl-għajnejn tal-klieb f'esponimenti ta' tenofovir alafenamide u tenofovir ta' madwar 4 u 17-il darba ikbar, rispettivament, minn dawn mistennija wara l-għoti ta' Odefsey.

Tenofovir alafenamide ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku f'assaġġi ta' ġenotossicità konvenzjonali.

Minhabba li hemm esponiment aktar baxx ta' tenofovir fil-firien u l-ġrieden wara l-għoti ta' tenofovir alafenamide meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil fumarate, studji dwar il-karċinoġenicità u studju li sar fil-perjodi ta' qabel u wara t-twelid fuq il-firien, saru biss b'tenofovir disoproxil fumarate. Studji konvenzjonali ta' riskju ta' kanċer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji dwar it-tossicità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tghammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil fumarate naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studju dwar it-tossicità li sar qabel u wara t-twelid f'dozi li kienu tossiċi għall-omm.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium
Lactose (bħala monohydrate)
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Polysorbate 20
Povidone

Kisja tar-rita

Macrogol
Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide black (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'kamin sħiħ tal-polypropylene, b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal, infurra b'rita tal-fojl tal-aluminju attiv b'induzzjoni, li fih 30 pillola miksija b'rita. Kull flixxun fih desikkant tas-silica gel u kojl tal-polyester.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1112/001
EU/1/16/1112/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 Ġunju 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 14 Jannar 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKETTAR FUQ IL-FLIXKUN U L-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine, rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg ta' rilpivirine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose (bħala monohydrate), ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. **Żomm il-flixxun magħluq sewwa.**

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1112/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1112/002 90 (3 fliexken ta' 30 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Odefsey [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[Pakkett ta' barra biss]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg pilloli miksija b'rita emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Odefsey u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Odefsey
3. Kif għandek tiehu Odefsey
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Odefsey
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Odefsey u għalxiex jintuża

Odefsey hija mediċina antivirali użata għat-trattament tal-infezzjoni mill-**Virus tal-Immunodeficienza Umana (HIV)**. Din hija pillola waħda li fiha kombinazzjoni ta' tliet sustanzi attivi: **emtricitabine, rilpivirine u tenofovir alafenamide**. Kull waħda minn dawn is-sustanzi attivi taħdem billi tinterferixxi ma' enzima msejha "reverse transcriptase", li hija essenzjali għall-virus tal-HIV-1 biex jimmultiplika.

Odefsey inaqqas l-ammont ta' HIV fil-gisem tiegħek. Dan ser itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni bl-HIV.

Odefsey jintuża f'adulti u adolexxenti li jkollhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 35 kg.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Odefsey

Tiħux Odefsey

- **Jekk inti allergiku għal emtricitabine, rilpivirine, tenofovir alafenamide** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- **Jekk qed tiehu kwalunkwe mill-mediċini li ġejjin:**
 - **carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital u phenytoin** (użati biex jittrattaw l-epilessija u jipprevjenu aċċessjonijiet)
 - **rifabutin, rifampicin and rifapentine** (użati biex jittrattaw ċertu infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulożi)
 - **omeprazole, dexlansoprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole u esomeprazole** (użati biex jipprevjenu u jittrattaw ulċeri tal-istonku, ħruq tal-istonku, marda tar-rifluss gastroesofagali)
 - **dexamethasone** (mediċina kortikosteroidi użata biex tittratta l-infjammazzjoni u trażżan is-sistema immuni) meta tittieħed mill-ħalq jew tiġi injettata (ħlief bħala trattament b'doża unika)
 - **prodotti li fihom il-St. John's wort** (*Hypericum perforatum*) (rimedju li ġej mill-ħxejjex li jintuża għad-depressjoni u l-ansjetà)

→ Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, **tihux Odefsey u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tibqa' taħt it-kura tat-tabib tiegħek waqt li tkun qed tieħu Odefsey.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li tkun qed tieħu Odefsey inti xorta waħda tista' tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor marbut mal-infezzjoni tal-HIV.

Għid lit-tabib tiegħek qabel tieħu Odefsey:

- **Jekk għandek problemi fil-fwied jew kellek passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b' mard fil-fwied li jinkludu epatite kronika B jew Ċ, li huma ttrattati bl-antitretrovirali, għandhom riskju oghla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu jkunu fatali. Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik.
- **Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B,** il-problemi tal-fwied jistgħu jaggravaw wara li tieqaf tieħu Odefsey. Hu importanti li ma tiqafx tieħu Odefsey mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek: ara sezzjoni 3, *Tiqafx tieħu Odefsey.*
- Jekk qed tieħu kwalunkwe medicina li tista' tikkawża taħbit tal-qalb irregolari u ta' periklu għall-ħajja (*Torsades de Pointes*).
- **Jekk kellek mard tal-kliewi jew jekk it-testijiet urew problemi fil-kliewi tiegħek.** It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demem biex jimmonitorja kif jaħdmu l-kliewi tiegħek meta tibda u matul it-trattament b'Odefsey.

Waqt li tkun qed tieħu Odefsey

Ġaladarba tibda tieħu Odefsey, oqgħod attent għal:

- **Sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni**
- **Ugħigh jew ebusija fil-ġogi jew problemi fl-għadam**

→ **Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.** Għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli.*

Hemm il-possibbiltà li jista' jkollhom problemi fil-kliewi meta tieħu Odefsey għal perjodu ta' żmien twil (ara *Twissijiet u prekawzjonijiet*).

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal li jkollhom 11-il sena jew inqas, jew li jiżnu inqas minn 35 kg. L-użu ta' Odefsey fit-tfal li jkollhom 11-il sena jew inqas jew li jiżnu inqas minn 35 kg għadu ma ġiex studjat.

Mediċini oħra u Odefsey

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Odefsey jista' jinteraġixxi ma' mediċini oħrajn. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Odefsey jew ta' mediċini oħrajn fid-demem tiegħek jistgħu jiġu affettwati. Dan jista' jwaqqaf il-mediċini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jaggrava kwalunkwe effetti sekondarji. F'xi

kazijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tad-demem tiegħek.

Mediċini li qatt ma jridu jittieħdu ma' Odefsey:

- **carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital u phenytoin** (użati biex jittrattaw l-epilessija u jipprevjenu aċċessjonijiet)
- **rifabutin, rifampicin and rifapentine** (użati biex jittrattaw ċertu infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulożi)
- **omeprazole, dexlansoprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole u esomeprazole** (użati biex jipprevjenu u jittrattaw ulċeri tal-istonku, hruq tal-istonku, marda tar-rifluss gastroesofagali)
- **dexamethasone** (mediċina kortikosteroidi użata biex tittratta l-infjammazzjoni u trażżan is-sistema immuni) meta tittieħed mill-halq jew tiġi injettata (ħlief bħala trattament b'doża unika)
- **prodotti li fihom il-St. John's wort** (*Hypericum perforatum*) (rimedju li ġej mill-ħxejjex li jintuża għad-depressjoni u l-ansjetà)

→ Jekk qed tieħu kwalunkwe minn dawn il-mediċini, **tihux Odefsey u għid lit-tabib tiegħek immedjatement.**

Tipi oħrajn ta' mediċina:

Tkellem mat-tabib tiegħek jekk qed tieħu:

- **Kwalunkwe mediċina użata biex tittratta l-HIV**
- **Mediċini li fihom:**
 - tenofovir alafenamide
 - tenofovir disoproxil
 - lamivudine
 - adefovir dipivoxil
- **Antibijotiċi li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi li fihom:**
 - clarithromycin
 - erythromycin

Dawn il-mediċini jistgħu jżidu l-ammont ta' rilpivirine u tenofovir alafenamide (komponenti ta' Odefsey) fid-demem tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħtik mediċina differenti.
- **Antifungali li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet fungali:**
 - ketoconazole
 - fluconazole
 - itraconazole
 - posaconazole
 - voriconazole

Dawn il-mediċini jistgħu jżidu l-ammont ta' rilpivirine u tenofovir alafenamide (komponenti ta' Odefsey) fid-demem tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħtik mediċina differenti.
- **Mediċini għall-ulċeri fl-istonku, hruq tal-istonku jew rifluss gastroesofagali bħal:**
 - **antacidi** (aluminium/magnesium hydroxide jew calcium carbonate)
 - **Antagonisti ta' H₂** (famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine)

Dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' rilpivirine (komponent ta' Odefsey) fid-demem tiegħek. Jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' jew jagħtik mediċina differenti, jew jirrakkomanda kif u meta tieħu dik il-mediċina:

- **Jekk qed tiehu antacidu**, huđu mill-inqas sagħtejn qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Odefsey.
 - **Jekk qed tiehu antagonist ta' H₂** huđu mill-inqas 12-il siegħa qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Odefsey. L-antagonisti ta' H₂ jistgħu jittieħdu biss darba kuljum jekk qed tiehu Odefsey. L-antagonisti ta' H₂ ma għandhomx jittieħdu f'kors ta' darbtejn kuljum. Kellem lit-tabib tiegħek dwar kors alternattiv (ara *Kif tieħu Odefsey*).
 - **Ciclosporin**, mediċina użata biex issaħħaħ is-sistema immuni tal-ġisem: Din il-mediċina tista' żżid l-ammont ta' rilpivirine u tenofovir alafenamide (komponenti ta' Odefsey) fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħtik mediċina differenti.
 - **Methadone**, mediċina użata biex tittratta d-dipendenza fuq l-opiates, għaliex it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża tal-methadone tiegħek.
 - **Dabigatran etexilate**, mediċina użata biex tittratta kundizzjonijiet tal-qalb, għaliex it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jimmonitorja l-livelli ta' din il-mediċina fid-demm tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.** Twaqqafx it-trattament tiegħek mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddiġh

- Jekk inti tqala jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- **Uża kontraċezzjoni effettiva** waqt li tkun qed tieħu Odefsey.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina meta tkun tqila.

Jekk ħadt Odefsey waqt it-tqala, it-tabib tiegħek jista' jitlob testijiet regolari tad-demm u testijiet oħra dijanjostiċi biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li l-ommijiet tagħhom ħadu impedituri tan-nucleoside reverse transcriptase (NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors) matul it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju ta' effetti sekondarji.

M'għandekx tredda' matul it-trattament b'Odefsey. Dan għaliex xi wħud mis-sustanzi attivi f'din il-mediċina jgħaddu ġol-ħalib tas-sider uman.

It-treddiġh mħuwieħ rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx u thaddimx magni jekk thossok għajjen, bi nġhas jew stordut wara li tieħu l-mediċina tiegħek.

Odefsey fih il-lactose u s-sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

→ Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, **kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Odefsey.**

3. Kif għandek tiehu Odefsey

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija:

Adulti: pillola waħda kuljum mal-ikel

Adolexxenti li jkollhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 35 kg: pillola waħda kuljum mal-ikel

Huwa importanti li tiehu Odefsey mal-ikel biex tikseb il-livelli t-tajba ta' sustanza attiva fil-gisem tiegħek. Xarba nutrizzjonali waħidha ma tissostitwixxi l-ikel.

Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li ma tomghodx, ma tghaffiġx u ma taqsamx il-pillola.

Jekk qed tiehu antacidu, bħal aluminium/magnesium hydroxide, jew calcium carbonate, huwa mill-inqas sagħtejn qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Odefsey.

Jekk qed tiehu antagonist ta' H₂ bħal famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine, huwa mill-inqas 12-il siegħa qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Odefsey. L-antagonisti ta' H₂ jistgħu jittiehdu biss darba kuljum jekk qed tiehu Odefsey. L-antagonisti ta' H₂ ma għandhomx jittiehdu darbtejn kuljum. Kellem lit-tabib tiegħek dwar kors alternattiv.

Jekk qiegħed fuq dijalisi, hu d-doża tiegħek ta' kuljum ta' Odefsey wara li tkun tlestiet id-dijalisi.

Jekk tiehu Odefsey aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu iktar mid-doża rakkomandata ta' Odefsey, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok effetti sekondarji b'din il-medicina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatament għal parir. Żomm il-flixxun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Odefsey

Huwa importanti li ma tinsiex tiehu ebda doża ta' Odefsey.

Jekk tinsa tiehu doża:

- **Jekk tinnota fi żmien 12-il siegħa** mill-hin li fih normalment tiehu Odefsey, trid tiehu l-pillola malajr kemm jista' jkun. Dejjem hu l-pillola mal-ikel. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu bħas-soltu.
- **Jekk tinnota wara 12-il siegħa jew aktar** wara l-hin li fih normalment tiehu Odefsey, allura tihux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża li jkun jmiss, mal-ikel, fil-hin li s-soltu tehodha.

Jekk tirremetti inqas minn 4 sigħat wara li tkun ħadt Odefsey, hu pillola oħra mal-ikel. **Jekk tirremetti aktar minn 4 sigħat wara li tkun ħadt Odefsey** ma jehtieġx tiehu pillola oħra sal-pillola skedata regolari li jmiss.

Tiqafx tiehu Odefsey

Tiqafx tiehu Odefsey mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek. Li tieqaf tiehu Odefsey jista' jaffettwa serjament ir-rispons tiegħek għal trattament futur. Jekk Odefsey jitwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tiehu l-pilloli Odefsey mill-ġdid.

Meta l-provvista tal-pilloli Odefsey tieghek tibda tonqos, ikseb aktar pilloli minghand it-tabib jew l-ispizjar tieghek. Dan hu importanti hafna ghax l-ammont ta' virus jista' jibda jizdied jekk il-medicina titwaqqaf imqar ghal zmien qasir. Imbaghad isir aktar diffiċli biex tittratta l-marda.

Jekk ghandek kemm infezzjoni tal-HIV kif ukoll epatite B, hu partikularment importanti li ma twaqqafx it-trattament tieghek b'Odefsey minghajr ma tkellem lit-tabib tieghek qabel. Jista' jkun hemm bzonn li jsirulek testijiet tad-demmm ghal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avvanzat tal-fwied jew cirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, ghax dan jista' jwassal li l-epatite tieghek tmur ghall-aghar, li jista' jkun ta' periklu ghall-hajja.

→ **Ghid lit-tabib tieghek immedjatament** dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċja mal-epatite B.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji possibbli: għid lil tabib immedjatament

- **Kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) u bi storja medika ta' infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet li jsehhu f'nies b'sistema immuni dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet fil-passat jistgħu jsehhu dritt wara li jinbeda t-trattament kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn is-sintomi jsehhu minhabba titjib fir-rispons tas-sistema immuni tal-gisem, li tippermetti lil gisem biex jiggleled infezzjonijiet li setgħu kienu prezenti minghajr l-ebda sintomi ovvj.
- **Disturbi awtoimmuni**, meta s-sistema immuni tattakka tessut tal-gisem b'sahħtu, jistgħu jsehhu wkoll wara li tibda tiehu medicini għall-infezzjoni tal-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-trattament. Oqgħod attent/a għal kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bhal:
 - dgħufija fil-muskoli
 - dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-gisem
 - palpitazzjonijiet, roghda jew iperattivita

→ **Jekk tinnota dawn is-sintomi jew kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, għid lit-tabib tieghek immedjatament.**

Effetti sekondarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- diffikulta biex torqod (*insomnja*)
- ugiġh ta' ras
- sturdament
- thossok imdardar (*nawseja*)

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- zieda fil-livelli ta' kolesterol u/jew amylase pankreatiċi (enzima digestiv) fid-demmm
- zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied fid-demmm

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- nuqqas ta' aptit
- depressjoni

- ħolm anormali
- disturbi tal-irqad
- burdata depressa
- ngħas
- għeja
- uġiġħ jew skumdità fl-istonku
- rimettar (*tirremetti*)
- tħossok minfuħ
- ħalq xott
- gass fl-istonku (*flatulenza*)
- dijarea
- raxx

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem (tnaqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem jista' jagħmlek suxxettibbli għall-infezzjoni)
- għadd baxx ta' plejtlits (tip ta' ċellula tad-demem involuta fil-koagulazzjoni tad-demem)
- tnaqqis fl-emoglobina fid-demem tiegħek
- zieda fl-aċidi xaħmija (*trigliceridi*), il-bilirubina jew il-lipase fid-demem

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- sinjali jew sintomi ta' infjammazzjoni jew infezzjoni
- għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor (*anemija*)
- reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu raxx akkumpanjat minn deni, nefha u problemi tal-fwied
- problemi bid-diġestjoni li jwasslu għal skumdità wara l-ikel
- nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn (*angjoedema*)
- ħakk (*prurite*)
- horriqija (*urtikarja*)
- uġiġħ fil-ġogi (*artralġja*)

→ **Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.**

Effetti oħrajn li jistgħu jiġu osservati matul il-kura kontra l-HIV

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhijiex magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

- **Problemi fl-għadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Odefsey jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam li tissejjaħ *osteonekrozi* (mewt ta' tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demem lill-għadma). Li tieħu dan it-tip ta' mediċina għal żmien twil, li tieħu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkoħol, li jkollok sistema immuni dgħajfa ħafna, u li jkollok piż żejjed, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li tiżviluppa din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrozi huma:
 - ebusija fil-ġogi
 - uġiġħ fil-ġogi (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkopptejn u tal-ispallejn)
 - diffikultà biex tiċċaqlaq

→ **Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek.**

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura għan-normal, u fil-każ ta' lipidi fid-demem xi kultant minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Odefsey

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa u l-flixkun wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Odefsey

Is-sustanzi attivi huma emtricitabine, rilpivirine u tenofovir alafenamide. Kull pillola ta' Odefsey fiha 200 mg ta' emtricitabine, rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg ta' rilpivirine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma

Il-qalba tal-pillola:

Croscarmellose sodium, lactose (bħala monohydrate), magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate 20, povidone.

Kisja tar-rita:

Macrogol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide black (E172).

Kif jidher Odefsey u l-kontenut tal-pakkett

Odefsey hija pillola miksija b'rita griza, b'forma ta' kapsula, b'"GSI" imnaqqa fuq naħa waħda u n-numru "255" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola. Odefsey jiġi fi fliexken ta' 30 pillola u f'pakketti magħmulin minn 3 fliexken, kull wieħed fih 30 pillola. Kull flixkun fih dessikant li jkun fih ġel tas-silica li jrid jinżamm għal-flixkun biex jgħin halli jiproteġi l-pilloli tiegħek. Il-ġel dessikant tas-silica jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpogġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>